

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-343279

(43) 公開日 平成11年(1999)12月14日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 C 323/58

A 6 1 K 31/00

識別記号

6 0 1

6 0 3

6 0 7

6 0 9

F I

C 0 7 C 323/58

A 6 1 K 31/00

6 0 1

6 0 3

6 0 7

6 0 9

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-69892

(22) 出願日 平成11年(1999) 3 月16日

(31) 優先権主張番号 特願平10-65040

(32) 優先日 平10(1998) 3 月16日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者 渡邊 文彦

奈良県北葛城郡上牧町友が丘2-5-22

(72) 発明者 浜名 洋

大阪府大阪狭山市大野台1-12-7

(72) 発明者 鈴木 隆二

奈良県生駒郡平群町緑ヶ丘3-1-21

(72) 発明者 續木 博茂

京都府京田辺市大住ヶ丘5-12-10

(74) 代理人 弁理士 山内 秀晃

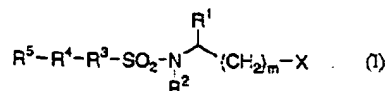
(54) 【発明の名称】 スルホンアミド誘導体およびそれらを含有するTNF- $\alpha$ 産生抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 TNF- $\alpha$ の産生抑制作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】

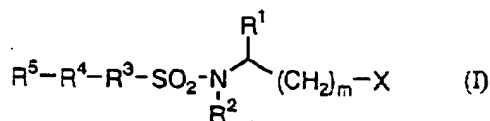


(式中、 $R^1$ は置換されていてもよいヘテロアリーールアルキル等、 $R^2$ は水素原子等、 $R^3$ は置換されていてもよいアリーレン等、 $R^4$ は単結合等、 $R^5$ は置換されていてもよいアリーール等、 $X$ は-SCOR<sup>9</sup>等、 $m$ は1または2)で表される化合物、およびTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)：

【化1】

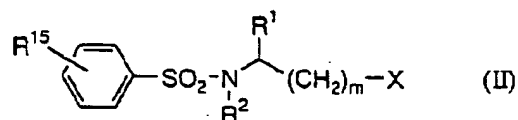


〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、 $-COR^6$  ( $R^6$ は低級アルキルオキシもしくは置換されていてもよいアミノ)、または $-NHCO-(CH_2)_s-R^{26}$  (式中、 $s$ は0~1の整数、 $R^{26}$ はヒドロキシ、低級アルキル、またはアリール)； $R^2$ は水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_t-O-R^{27}$ 、またはアラルキル (式中、 $t$ は1~4の整数、 $R^{27}$ は水素原子またはテトラヒドロピラニル)； $R^3$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または単結合； $R^4$ は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R^A)-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $N=CH-$ 、テトラゾールジイル、ピペラジンジイル、ピペリジンジイル、または単結合 ( $n$ は1または2、 $R^A$ は水素原子または低級アルキル)； $R^5$ は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、非芳香族複素環、または低級アルキルオキシカルボニル低級アルケニル； $X$ は、 $-SR^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-SCOR^8$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-SCO_2R^{25}$ 、

または $-SCONHR^{11}$  ( $R^7$ は水素原子、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、 $-(CH_2)_p-S$   $R^{12}$ 、または $-(CH_2)_q-COR^{13}$  ( $R^{12}$ は水素原子もしくは低級アルキル、 $R^{13}$ は低級アルキル、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ、 $p$ および $q$ は1~3の整数)； $R^8$ は水素原子、低級アルキル、または低級アルキルスルホニル； $R^9$ および $R^{10}$ は低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_r-O$   $R^{14}$  ( $R^{14}$ は水素原子またはアラルキル、 $r$ は0~3の整数)； $R^{11}$ および $R^{25}$ は低級アルキル)； $m$ は、1または2；ただし、 $R^1$ はメチルまたはアミノカルボニルではなく、 $R^3$ が単結合である場合は、 $R^4$ は単結合および $R^5$ は置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリールである〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項2】 一般式(II)：

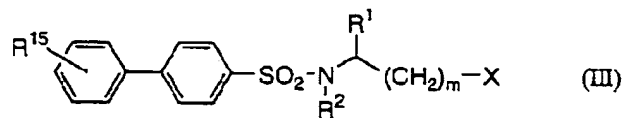
【化2】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、および $X$ は前記と同意義、 $R^{15}$ は、水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキル、ただし、 $R^{15}$ はメチルまたはアミノカルボニルではない。〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項3】 一般式(III)：

【化3】

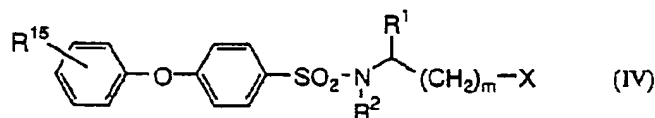


〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{15}$ 、 $m$ 、および $X$ は前記と同意義、ただし、 $R^1$ はメチルまたはアミノカルボニルではない。〕で示される化合物、その光学活性体、もしくは

それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項4】 一般式(IV)：

【化4】

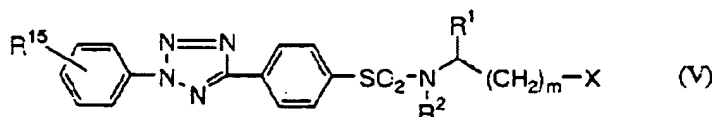


〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{15}$ 、 $m$ 、および $X$ は前記と同意義、ただし、 $R^1$ はメチルまたはアミノカルボニルではない。〕で示される化合物、その光学活性体、もしくは

それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項5】 一般式(V)：

【化5】

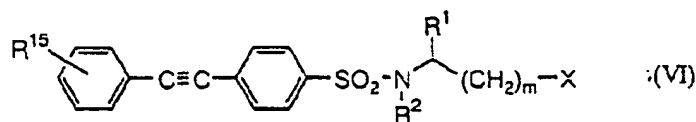
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{15}$ 、 $m$ 、および $X$ は前記と同意

義〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれ

らの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【化6】

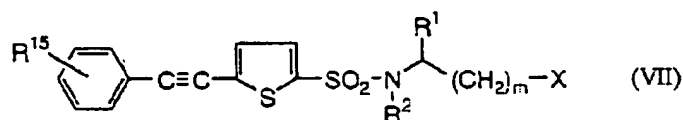
【請求項6】 一般式(VI)：



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>15</sup>、m、およびXは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項7】 一般式(VII)：

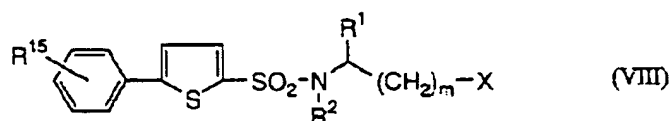
【化7】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>15</sup>、m、およびXは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項8】 一般式(VIII)：

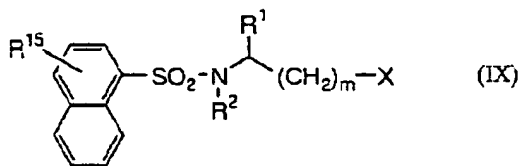
【化8】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>15</sup>、m、およびXは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項9】 一般式(IX)：

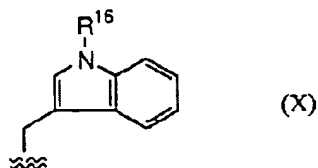
【化9】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>15</sup>、m、およびXは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項10】 R<sup>1</sup>が式(X)：

【化10】



(式中、R<sup>16</sup>は水素原子または低級アルキル)で示される請求項1～9のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項11】 mが1、Xが-SCOCH<sub>3</sub>、-SCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、もしくは-SCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である請求項1～10のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれ

らの水和物。

【請求項12】 R<sup>2</sup>が水素原子またはメチルである請求項1～11のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項13】 R<sup>1</sup>に隣接する炭素原子がR配置である請求項1～12のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項14】 R<sup>1</sup>が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである請求項1～13のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【請求項15】 請求項1～14のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項16】 請求項1～14のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するTNF-α産生抑制剤。

【請求項17】 請求項1～14のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する自己免疫疾患の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、急性および慢性炎症疾患に深い関わりを有する酵素であるTNF-α (Tumor Necrosis Factor-α: 腫瘍壊死因子)の産生抑制作用を有する化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】TNF-αは、活性化マクロファージが産生するサイトカインの一種であり、炎症に関する重

要なメディエーターである、TNF- $\alpha$ は、エンドトキシン等の刺激に応答して血清中に放出されるが、急激な放出はショックを起こし、死に至る原因ともなっている。またTNF- $\alpha$ は、リウマチや癌の末期等の慢性炎症疾患においてもIL-6と共に恒常的に高い血中濃度を示し、症状を悪化する方向へと導く原因にもなっている。さらにTNF- $\alpha$ の引き起こす非インスリン抵抗性が、NIDDM（非インシュリン抵抗性糖尿病）の原因であることが証明されている（Nature, 389, 610（1997））。また最近、TNF- $\alpha$ を細胞膜から切り離して活性型に変換するTACE（TNF- $\alpha$ -converting enzyme）のクローニングが報告され（Nature, 385, 729-733（1997））、新しい創薬のターゲットとして注目されている。このように、TNF- $\alpha$ は重要なサイトカインではあるが、過剰な放出は致命的になるので、そのコントロールが強く望まれている。TNF- $\alpha$ 阻害剤は慢性関節リウマチ、クローン病、重症筋無力症、全身性エリトマトーデス、喘息、I型糖尿病、乾癬などの自己免疫疾患の治療に有効であると考えられている。TNF- $\alpha$ 阻害剤としては*in vitro*でLPS刺激によるTNF- $\alpha$ の産生を抑制する薬物の探索がほとんどであり、多くのMMP阻害剤がTNF- $\alpha$ の産生抑制作用を併せ持つ傾向がある。

【0003】

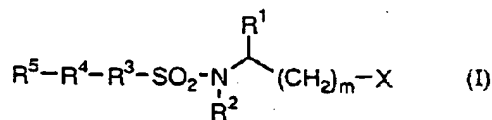
【発明が解決しようとする課題】上記に鑑み、本発明者らはTNF- $\alpha$ 産生抑制剤について研究を行ってきた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、TNF- $\alpha$ 産生抑制作用を有する化合物の創製を試みた。その結果、ある種のスルホンアミド誘導体が、強いTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を有することを見出した。

【0005】すなわち本発明は、I）一般式（I）：

【化11】

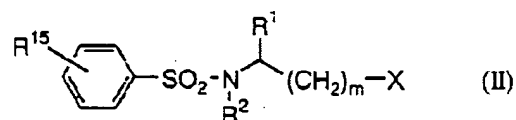


〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、-COR<sup>6</sup>（R<sup>6</sup>は低級アルキルオキシもしくは置換されていてもよいアミノ）、または-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R<sup>26</sup>（式中、sは0～1の整数、R<sup>26</sup>はヒドロキシ、低級アルキル、またはアリール）；R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-O-R<sup>27</sup>、またはアラルキル

（式中、tは1～4の整数、R<sup>27</sup>は水素原子またはテトラヒドロピラニル）；R<sup>3</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または単結合；R<sup>4</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CH=CH-、-C≡C-、-CO-、-CO-NH-、-N=N-、-N(R<sup>8</sup>)-、-NH-CO-NH-、-NH-CO-、-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-NH-N=CH-、テトラゾールジイル、ピペラジンジイル、ピペリジンジイル、または単結合（nは1または2、R<sup>8</sup>は水素原子または低級アルキル）；R<sup>5</sup>は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、非芳香族複素環、または低級アルキルオキシカルボニル低級アルケニル；Xは、-SR<sup>7</sup>、-OR<sup>9</sup>、-SCOR<sup>3</sup>、-OCOR<sup>10</sup>、-SCO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>、または-SCONHR<sup>11</sup>（R<sup>7</sup>は水素原子、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>12</sup>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-COR<sup>13</sup>（R<sup>12</sup>は水素原子もしくは低級アルキル、R<sup>13</sup>は低級アルキル、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ、pおよびqは1～3の整数）；R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル、または低級アルキルスルホニル；R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>14</sup>（R<sup>14</sup>は水素原子またはアラルキル、rは0～3の整数）；R<sup>11</sup>およびR<sup>13</sup>は低級アルキル）；mは、1または2；ただし、R<sup>1</sup>はメチルまたはアミノカルボニルではなく、R<sup>3</sup>が単結合である場合は、R<sup>4</sup>は単結合およびR<sup>5</sup>は置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリールである〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物、に関する。

【0006】さらに詳しくは、II）一般式（II）：

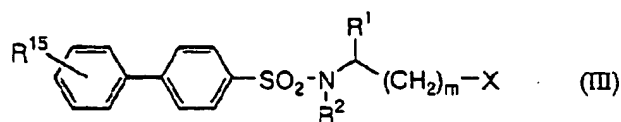
【化12】



（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、m、およびXは前記と同意義、R<sup>15</sup>は、水素原子、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキル、ただし、R<sup>1</sup>はメチルまたはアミノカルボニルではない。）で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【0007】III）一般式（III）：

【化13】

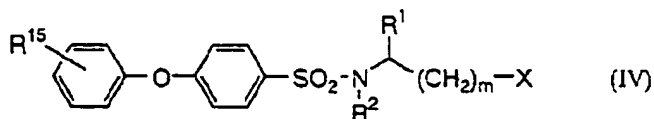


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $m$ 、および $\text{X}$ は前記と同意義、ただし、 $\text{R}^1$ はメチルまたはアミノカルボニルではない。)で示される化合物、その光学活性体、もしくは

それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【0008】IV) 一般式 (IV) :

【化14】

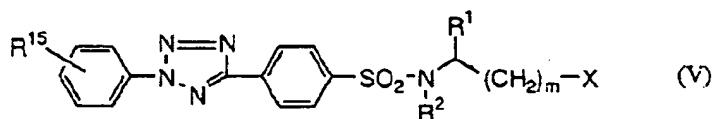


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $m$ 、および $\text{X}$ は前記と同意義、ただし、 $\text{R}^1$ はメチルまたはアミノカルボニルではない。)で示される化合物、その光学活性体、もしくは

それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【0009】V) 一般式 (V) :

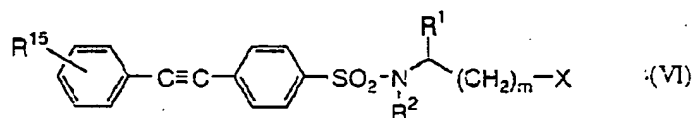
【化15】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $m$ 、および $\text{X}$ は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【0010】VI) 一般式 (VI) :

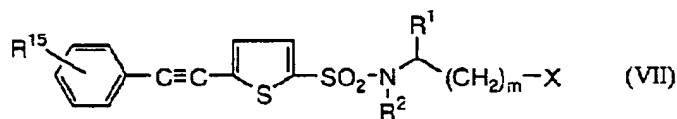
【化16】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $m$ 、および $\text{X}$ は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【0011】VII) 一般式 (VII) :

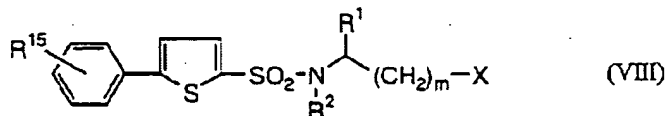
【化17】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $m$ 、および $\text{X}$ は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【0012】VIII) 一般式 (VIII) :

【化18】

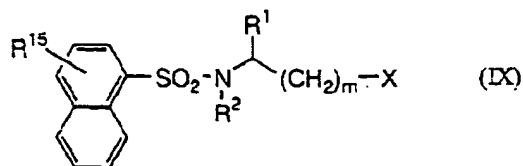


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $m$ 、および $\text{X}$ は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $m$ 、および $\text{X}$ は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

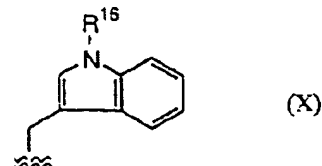
【0013】IX) 一般式 (IX)

【化19】



【0014】X)  $\text{R}^1$ が式 (X) :

【化20】



(式中、 $R^{12}$ は水素原子または低級アルキル)で示されるI)~IX)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

【0015】XI)mが1、Xが $-SC(=O)CH_3$ 、 $-SC(=O)CH_2CH_3$ 、もしくは $-SC(=O)CH_2CH_2CH_3$ であるI)~X)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

XII)  $R^2$ が水素原子またはメチルであるI)~X)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

XIII)  $R^1$ に隣接する炭素原子がR配置であるI)~XII)のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

XIV)  $R^1$ が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキルであるI)~XIII)のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

XV) I)~XIV)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

XVI) I)~XIV)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

XVII) I)~XIV)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する自己免疫疾患の治療薬、に関する。

【0016】本発明化合物はすべて優れたTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を有するが、特に以下に示す置換基を有する化合物が好ましい。 $R^1$ は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルが好ましい。特に、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルが好ましい。 $R^2$ は水素原子または低級アルキルが好ましい。特に水素原子が好ましい。 $R^3$ は単結合、1、4-フェニレン、2、5-チオフェンジールが好ましい。 $R^4$ は単結合、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、テトラゾールジールが好ましい。 $R^5$ は置換されていてもよいアリールが好ましい。 $X$ は $-SH$ 、 $-SCOR^9$ が好ましい。 $R^{10}$ はパラ位置置換のものが好ましい。

【0017】本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状の $C_1$ ~ $C_6$ アルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。好ましくは、 $C_1$ ~ $C_3$ アルキルである。 $R^1$ における「低級アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチ

ル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルが好ましい。 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、および $R^{16}$ における「低級アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルが好ましい。特にメチルが好ましい。 $R^5$ 、 $R^{10}$ における「低級アルキル」

は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、および*n*-ペンチルが好ましい。

【0018】本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。特に、フェニル、1-ナフチルが好ましい。本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル(例えば、3-フェニルプロピル)、ナフチルメチル(例えば、1-ナフチルメチル)、アントリルメチル(例えば、9-アントリルメチル)、トリチル等が挙げられる。 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ における「アラルキル」としては、ベンジルが好ましい。

【0019】本明細書中、「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5~6員の芳香環であり、かつ炭素環もしくは他の複素環と縮合していてもよい環を意味し、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ピロリル(例えば、1-ピロリル)、インドリル(例えば、3-インドリル)、カルバゾリル(例えば、3-カルバゾリル)、イミダゾリル(例えば、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、インダゾリル(例えば、3-インダゾリル)、インドリジニル(例えば、6-インドリジニル)、ピリジニル(例えば、3-ピリジニル)、キノリル(例えば、5-キノリル)、イソキノリル(例えば、3-イソキノリル)、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナントリジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、4-ピリミジニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、フトラジニル(例えば、2-フトラジニル)、キナゾリニル(例えば、2-キナゾリニル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、2-ベンゾイソチアゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)。

ル)、フリル(例えば、3-フリル)、ベンゾフラニル(例えば、ベンゾフラン-3-イル)、ベンゾ[1,3]ジオキソリル(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)、チエニル(例えば、2-チエニル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)、テトラゾリル等が挙げられる。R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>における「ヘテロアリアル」は、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、チエニル(例えば、2-チエニル)、ピリジル(例えば、3-ピリジル)等が好ましい。

【0020】本明細書中、「ヘテロアリアルアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリアル」が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、チアゾリルメチル(例えば、4-チアゾリルメチル)、チアゾリエチル(例えば、5-チアゾリル-2-エチル)、インドリルメチル(例えば、(インドール-3-イル)メチル)、イミダゾリルメチル(例えば、4-イミダゾリルメチル)、ベンゾチアゾリルメチル(例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル)、ベンゾピラゾリルメチル(例えば、1-ベンゾピラゾリルメチル)、ベンゾトリアゾリルメチル(例えば、4-ベンゾトリアゾリルメチル)、ベンゾキノリルメチル(例えば、2-ベンゾキノリルメチル)、ベンゾイミダゾリルメチル(例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル)、ピリジルメチル(例えば、2-ピリジルメチル)等が挙げられる。特に(インドール-3-イル)メチル、4-チアゾリルメチルが好ましい。本明細書中、「非芳香族複素環」とは、5〜7員環の非芳香族複素環を意味する。例えば、ピラゾリジニル(例えば2-ピラゾリジニル)、ピペリジル(例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル)、ピペラジニル(1-ピペラジニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ)、4,5-ジヒドロチアゾリジニル(例えば、4,5-ジヒドロチアゾリジン-2-イル)等が挙げられる。

【0021】本明細書中、「低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルオキシを意味する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシが挙げられる。本明細書中、「低級アルキルスルホニル」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」である低級アルキルスルホニルを意味する。例えば、メチルスルホニルが挙げられる。本明細書中、「アリーレン」とは、前記「アリール」より導かれる基を意味する。例えば、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、1,2-フェニレンが挙げられる。本明細書中、「ヘテロアリーレン」とは、前記「ヘテロアリール」より導かれる基を意味する。例えば、2,5-チオフェンジイル、2,5-フランジイル、2,5-チア

ゾールジイル、2,5-ベンゾチオフェンジイル、2,5-ベンゾフランジイル、2,5-インドールジイル等が挙げられる。

【0022】本明細書中、「アルケニル」とは、C<sub>2</sub>〜C<sub>6</sub>アルケニルを意味する。例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル等が挙げられる。本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル低級アルケニル」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」、アルケニル部分が前記「アルケニル」である低級アルキルオキシカルボニル低級アルケニルを意味する。例えば、メチルオキシカルボニルビニル等が挙げられる。本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。本明細書中、「ハロ低級アルキル」とは、前記「ハロゲン」で1〜5個所、好ましくは1〜3個所置換された前記「低級アルキル」を意味する。例えば、クロロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等が挙げられる。好ましくは、トリハロメチルが挙げられる。

【0023】本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、前記「低級アルキル」、「アリール」、「アルキル」、もしくは「ヘテロアリールアルキル」で1または2以上置換されていてもよいアミノまたは非置換アミノを意味する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ等が挙げられる。特にアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノが好ましい。本明細書中、R<sup>1</sup>における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としてはヒドロキシ、アルキルオキシ(例えば、メチルオキシ、エチルオキシ)、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル(例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル)、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、置換されていてもよいアミノ(例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ)、グアニジノ、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。「置換されていてもよいアルキル」としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、シクロプロピルメチルが好ましい。

【0024】本明細書中、R<sup>5</sup>における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としてはヒドロキシ、アルキルオキシ(例えば、メチルオキシ、エチルオキシ)、フェニルオキシ、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ



素)、カルボキシ、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、置換されていてもよいアミノ(例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ)、グアニジノ、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。「置換されていてもよいアルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、フェニルオキシメチルが好ましい。

【0025】本明細書中、「置換されていてもよいアリーール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリーール」、「置換されていてもよいヘテロアリーールアルキル」、「置換されていてもよいアリーレン」、および「置換されていてもよいヘテロアリーレン」における芳香環上の置換基とは、例えば、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、低級アルキルオキシ(例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*tert*-ブチルオキシ)、メルカプト、低級アルキルチオ(例えば、メチルチオ)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル(例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル)、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、アリーールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジリデンアミノ)、グアニジノ、低級アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*tert*-ペンチル)、低級アルケニル(例えば、ビニル、プロペニル)、アルキニル(例えば、エチニル、フェニルエチニル)、低級アルカノイル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル)、アシルオキシ(例えば、アセチルオキシ)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、フェニルカルボニルアミノ)、低級アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル)、フェニル、ベンジル、アゾ基(例えば、フェニルアゾ)、置換されていてもよいヘテロアリーール(例えば、3-ピリジル)、置換されていてもよいウレイド(例えば、ウレイド、フェニルウレイド)等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

【0026】 $R^5$ における「置換されていてもよいアリーール」としては、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、2-メチルオキシフェニル、4-メチルオキシフェニル、4-メチルフェニル、4-*n*-ブチルフェニル、4-アセチルフ

ェニル、4-カルボキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3-アセチルアミノフェニル、4-ビフェニル、4-フェニルカルボニルアミノフェニル、4-ベンジルフェニル等が挙げられる。 $R^5$ における「置換されていてもよいヘテロアリーール」としては、2-チエニル、3-チエニル、ピリジン-3-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル等が挙げられる。 $R^1$ における「置換されていてもよいアラルキル」としては、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-*tert*-ブチルオキシベンジル、4-フェニルベンジル等が挙げられる。 $R^7$ における「置換されていてもよいアラルキル」としては、ベンジル、トリチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル等が挙げられる。 $R^1$ における「置換されていてもよいヘテロアリーールアルキル」としては、(インドール-3-イル)メチル、(*N*-メチル-インドール-3-イル)メチル等が挙げられる。

【0027】

【発明の実施の形態】一般式(I)で表わされる化合物(I)は、一般式(XI)で示される $\alpha$ -アミノ酸を出発原料にして、またはそのカルボンキシル基を還元したアルコール体(XII)を出発原料にして、以下に示す合成法により製造することができる。また、WO97/27174に記載の方法を用いて行うこともできる。

【0028】

A法: 化合物(I)全般についての合成法。

B法: 化合物(I)全般についての合成法。

C法: 一般式(I)において、 $R^6$ が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 $R^4$ が単結合、 $R^5$ が置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロアリーールである化合物についての合成法。

D法: 一般式(I)において、 $R^6$ が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 $R^4$ が $-C\equiv C-$ 、 $R^5$ が置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロアリーールである化合物についての合成法。

E法: 一般式(I)において、 $R^6$ が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 $R^4$ が $-CONH-$ 、 $R^5$ が置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロアリーールである化合物についての合成法。

F法: 一般式(I)において、 $R^6$ が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 $R^4$ がテトラゾールジイル、 $R^5$ が置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロアリーールである化合物についての合成法。

G法: 一般式(I)において、 $R^1$ が $-COR^8$ である化合物の合成法。

H法: 一般式(I)において、 $m=2$ である化合物の合

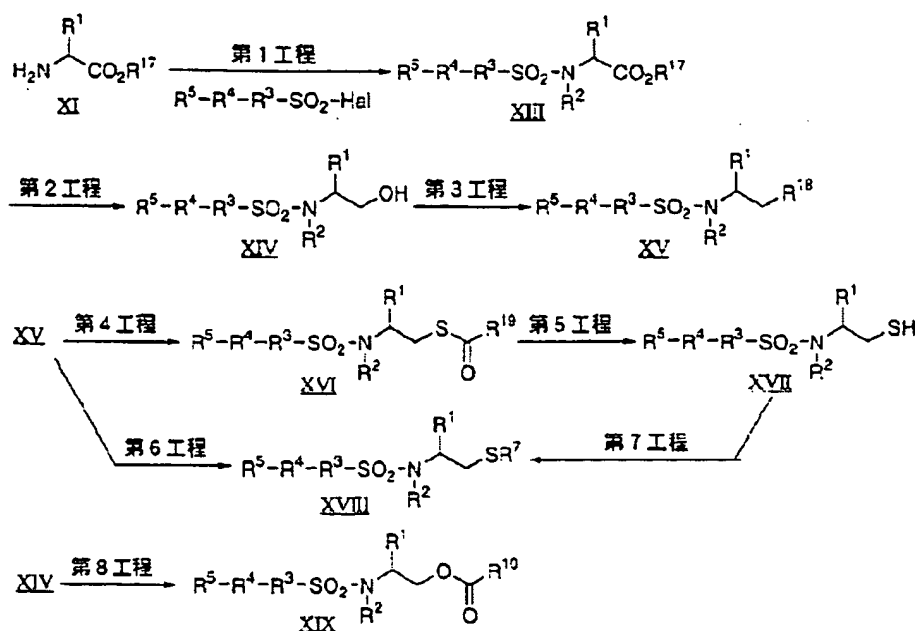
成法。

I法：一般式(I)において、 $m=2$ である化合物の合成法。

以下にこれらの方法について詳しく説明する。

【0029】(A法)

【化21】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、および $\text{R}^{18}$ は前記と同意義、 $\text{R}^{17}$ は水素またはカルボキシ保護基、 $\text{R}^{19}$ はメシルオキシ基、パラトルエンスルホンルオキシ基、クロロ、ブromo、ヨード等の脱離基、 $\text{R}^{19}$ は前記 $\text{R}^9$ および $-\text{NHR}^{11}$ と同意義、 $\text{Hal}$ はハロゲン)

【0030】化合物(XI)から化合物(XIII)への反応は、WO97/27174に従って実施できるが、化合物(XI)のアミノ基をスルホニル化する反応(第1工程)であり、要すれば反応後、N-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う。化合物(XIII)から化合物(XIV)への反応はカルボキシル基をハイドロキシメチル基に変換する反応(第2工程)である。化合物(XIV)から化合物(XV)への反応は、水酸基をメシルオキシ基などの脱離基に変換する反応であり(第3工程)、更にチオ酢酸誘導体のカリウム塩、あるいはナトリウム塩を反応させることにより化合物(XVI)を得ること(第4工程)ができる。また化合物(XV)にナトリウムチオラートあるいはカリウムチオラートを反応させることにより、化合物(XVII)に変換(第6工程)することができる。化合物(XVII)は、脱アシル化反応により化合物(XVIII)に変換することができ(第5工程)、さらにS-アルキル化反応により化合物(XVIII)に変換(第7工程)することができる。一方、化合物(XIV)をO-アシル化反応に付すことにより、化合物(XIX)に変換することができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0031】(第1工程) WO97/27174記載の方法に従って実施することができる。原料化合物の式

(XI)で示されるアミノ酸またはその酸付加塩(例えば、塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩)の一部のものは市販品として入手できる。その他のものは実験化学講座22巻、第4版(日本化学会編)に記載のアミノ酸合成法、J. Med. Chem. 38, 1689-1700 (1995) Gary M. Ksander et. al.等に従って合成できる。また、スルホニル化試薬(例えば、スルホン酸ハロゲン化物)の一部のものは市販品として入手可能であり、その他のものは新実験化学講座14巻、1787頁、(1978)、Synthesis 852-854 (1986) Tatsuo Hamada et. al.等に従って合成できる。保護されたカルボキシル基としては、例えば、エステル(例えば、メチルエステル、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル)化されたカルボキシル基が挙げられる。これらの保護基の脱離は、保護基に応じて酸(例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸)または塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の存在下に加水分解するか、または接触還元(例えば、10%パラジウム-炭素触媒存在下)することによって行うことができる。スルホニル化反応の溶媒としては、化合物(XI)において $\text{R}^{17}$ が水素であるアミノ酸の場合には、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれら混合溶媒が好ましいが、 $\text{R}^{17}$ が保護基であるエステル体の場合には、この他に水不溶性溶媒(例えば、ベンゼン、ジクロロメタン)と上記溶媒との混合溶媒が挙げられる。スルホニル化反応に用いられる塩基は、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等である。反応温度は通常、氷冷

～室温である。尚、化合物(Ia-1)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、または $R^5$ がスルホニル化に障害となる置換基(例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、グアニジノ)を有する基である場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。また、 $R^2$ が水素でない場合は、さらにジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、氷冷下～80℃、好ましくは氷冷下～室温でハロゲン化アルキル(例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等)やハロゲン化アラルキル(例えば、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等)等を加え、3～30時間、好ましくは10～20時間攪拌することにより目的のN- $R^2$ 体を得ることができる。同様に、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等の溶媒中、氷冷下～120℃、好ましくは室温～60℃で、アルコール(例えば、プロパノール、ベンジルアルコール等)存在下、1, 1-(アゾカルボニル)ジピペリジン/トリフェニルホスフィンやシアノメチルトリプチルホスホランなどの光延反応に用いる試薬を加え、3～30時間、好ましくは10～20時間攪拌することにより目的のN- $R^2$ 体を得ることができる。

【0032】(第2工程)化合物(XIV)は、 $R^{17}=H$ である化合物(XIII)を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、-30℃～室温で、活性エステルへ変換する試薬(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール等のいずれかと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等のいずれかの混合物)を加えて、活性エステル体に変換した後、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、-30℃～室温で、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの還元剤を作用させることにより得ることができる。また別法として、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等の有機塩基存在下、クロル炭酸エチルを作用させて、混合酸無水物へ変換した後、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの還元剤で処理する方法や、 $R^{17}=H$ である化合物(XIII)を、直接、ジボランで還元する方法など、エステルからアルコールに変換する反応として、通常知られている方法でも得ることができる。

【0033】(第3工程) $R^{18}=OMs$ , OTfである化合物(XV)は、化合物(XIV)に、ピリジン溶媒中、-30℃～室温で、メタンスルホニルクロリドやトリフルオロメタンスルホン酸の無水物を作用させることにより得ることができる。また、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン等の溶媒中、-30℃～室温で、トリエチルア

ミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基存在下、メタンスルホニルクロリドやトリフルオロメタンスルホン酸の無水物を作用させる方法でも得ることができる。 $R^{18}=Cl$ , Br, I等のハロゲンの場合は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン等の溶媒中、-30℃～室温で、トリフェニルホスフィンなどのトリアルキルホスフィン存在下、塩素、臭素、ヨウ素を作用させることにより得ることができる。

(第4工程)化合物(XVI)は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、-30℃～60℃で、化合物(XV)にチオ酢酸誘導体のナトリウム塩あるいはカリウム塩を作用させることにより得ることができる。また、化合物(XIV)にトリフェニルホスフィンなどのトリアルキルホスフィンと、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどのアゾ化合物存在下、チオ酢酸誘導体を作用させる光延反応の条件により、第3工程を経ることなく化合物(XVI)へ変換できる。

【0034】(第5工程)化合物(XVII)は、メタノールなどのアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、-30℃～室温で、化合物(XVI)にナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウムなどを作用させることにより得ることができる。なお上記の反応では、場合によりジスルフィド体が副生することがあるが、その際は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール等の溶媒中、-30℃～60℃で、トリプチルホスフィンなどのトリアルキルホスフィンと水を作用させることにより、目的物に変換することができる。

(第6工程)化合物(XVIII)は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、-30℃～100℃で、化合物(XVII)にチオラート(チオールを水素化ナトリウム等で処理することにより得ることができる)を作用させることにより得ることができる。

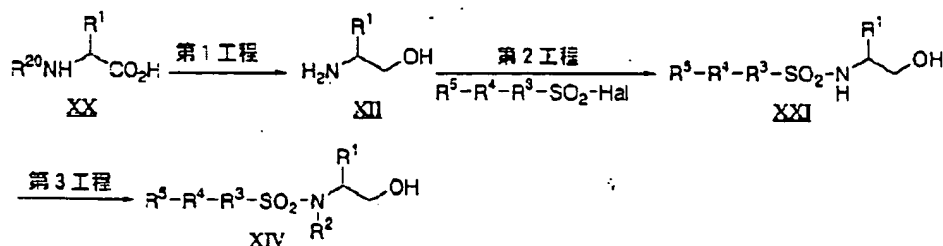
【0035】(第7工程)化合物(XVIII)は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン等の溶媒中、-30℃～60℃で、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基存在下、化合物(XVII)にアルキルハライドを作用させることにより得ることができる。別法として、化合物(XVI)を、アルキルハライド存在下、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)等の有機塩基で処理しても得ることができる。

(第8工程)化合物(XIX)は、化合物(XIV)にジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン等の溶媒中、-30℃～室温で、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基存在下、アシルクロリド、酸無水物を作用させることにより得ることができる。また、化合物

(XIV) にピリジン溶媒中、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～室温で、アシ  
ルクロリド、酸無水物を作用させる方法でも得ることが  
できる。

【0036】(B法)

【化22】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、およびHalは前  
記と同意義、 $\text{R}^2$ はベンジルオキシカルボニル基、 $\alpha$ -  
ブチルオキシカルボニル基等のアミノ基の保護基を示  
す)

【0037】本法は、A法における化合物(XIV)の  
別途合成法である。化合物(XX)をA法の第2工程と  
同様の反応によりアルコールへ変換した後、アミノ基の  
保護基を脱保護することにより得ることができる(第1  
工程)。化合物(XII)から化合物(XXI)への反  
応は、化合物(XII)のアミノ基をスルホニル化する  
反応(第2工程)である。要すれば、化合物(XXI)  
を塩基存在下、アルキルハライドを作用させるか、光延  
反応等を行うことにより、N-アルキル体である化合物  
(XIV)導くことができる(第3工程)。各工程につ  
いてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0038】(第1工程)原料化合物の式(XX)で示  
されるアミノ基が保護されたアミノ酸の一部のものは市  
販品として入手できる。その他のものは実験化学講座2  
巻、第4版(日本化学会編)に記載のアミノ酸合成  
法、J. Med. Chem. 38, 1689-1700 (1995) Gary M. Ksa  
nder et. al.等に従って合成できる。化合物(XX)  
は、A法の第2工程と同様の方法で、アルコール体に変  
換した後、脱保護することにより化合物(XII)に誘  
導することができる。脱保護反応は、保護基に応じて酸  
(例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸)または塩基(例え  
ば、水酸化ナトリウム等)の存在下に加水分解するか、  
または接触還元(例えば、10%パラジウム-炭素触媒  
存在下)することによって行うことができる。

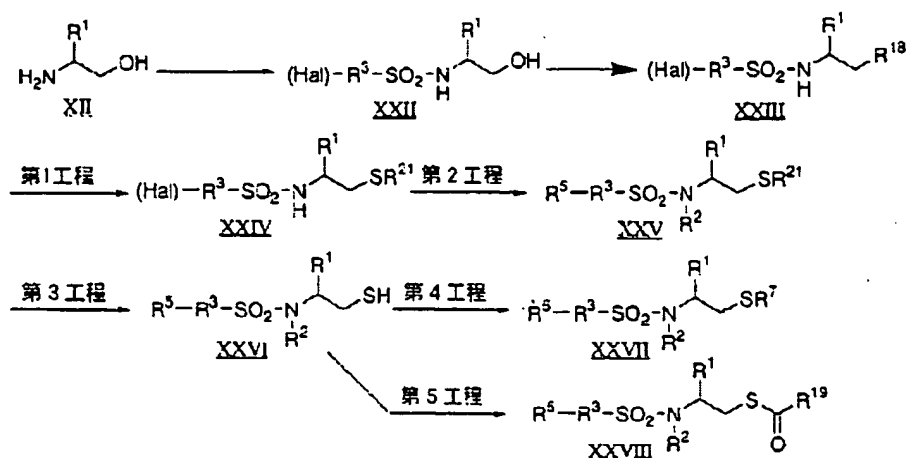
【0039】(第2工程)化合物(XXI)は、 $-30^{\circ}\text{C}$   
～ $60^{\circ}\text{C}$ で、トリエチルアミン、N-メチルモルホリ  
ン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム、水酸化カリ  
ウム、炭酸カリウム等の無機塩基等の存在下、化合物

(XII)にスルホニル化試薬(例えば、スルホン酸ハ  
ロゲン化物)を作用させることにより得ることができ  
る。尚、化合物(XIV)における $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、ま  
たは $\text{R}^5$ がスルホニル化に障害となる置換基(例えば、  
ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、グアニジノ)を有す  
る基である場合には、Protective Groups in Organic S  
ynthesis, Theodora W Green (JohnWiley & Sons) 等に  
記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を  
除去すればよい。また、スルホニル化試薬(例えば、ス  
ルホン酸ハロゲン化物)の一部のものは市販品として入  
手可能であり、その他のものは新実験化学講座14巻、  
1787頁、(1978)、Synthesis 852-854 (1986) Tatsuo Ha  
mada et. al.等に従って合成できる。

(第3工程)化合物(XIV)は、ジメチルホルムアミ  
ド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、氷冷  
下～ $80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは氷冷下～室温で化合物(XX  
I)にハロゲン化アルキル(例えば、ヨウ化メチル、ヨ  
ウ化エチル等)やハロゲン化アラルキル(例えば、ベン  
ジルクロリド、ベンジルブロミド等)等を加え、3～3  
0時間、好ましくは10～20時間攪拌することにより  
得ることができる。同様に、テトラヒドロフラン、ジオ  
キサン、トルエン等の溶媒中、氷冷下～ $120^{\circ}\text{C}$ 、好ま  
しくは室温～ $60^{\circ}\text{C}$ で、アルコール(例えば、プロパノ  
ール、ベンジルアルコール等)存在下、1、1-(アゾ  
カルボニル)ジピペリジン/トリフェニルホスフィンや  
シアノメチルトリブチルホスホランなどの光延反応に用  
いる試薬を加え、3～30時間、好ましくは10～20  
時間攪拌することにより目的の化合物(XIV)を得る  
ことができる。

【0040】(C法)

【化23】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、およびHalは前記と同意義、 $\text{R}^{21}$ は置換されていてもよいアルキルまたはアシル)

【0041】化合物(XXIII)は、A法あるいはB法により合成できる。化合物(XXIII)から化合物(XXIV)への反応は、 $\text{R}^{21}$ が4-メトキシトリチル基またはトリチル基の場合は、塩基存在下、トリチルチオール誘導体を作用させることにより行うことができる。 $\text{R}^{21}$ がアシルの場合は、A法の第4工程と同様に行うことができる(第1工程)、化合物(XXIV)から化合物(XXV)への反応は、 $\text{R}^2$ のハロゲン置換基を足がかりにして鈴木反応(M. J. Sharp and V. Snieckus, Tetrahedron Lett. 26, 5997 (1985)等に記載)を用いてアリールまたはヘテロアリールを導入する反応(第2工程)である。化合物(XXV)から化合物(XXVI)への反応は、チオールの保護基を脱保護する反応(第3工程)である。化合物(XXVI)から化合物(XXVII)への反応はS-アルキル化反応(第4工程)であり、化合物(XXVII)から化合物(XXVIII)への反応はS-アシル化反応(第5工程)である。第3、4、5工程は、一般的な方法で行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0042】(第1工程) $\text{R}^{21}$ が4-メトキシトリチル基、トリチル基などのトリチル系の保護基である化合物(XXIV)は、化合物(XXIII)にジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、 $-30^\circ\text{C}$ ～ $80^\circ\text{C}$ 、好ましくは氷冷下～室温でトリチルチオール誘導体を作用させることにより得ることができる。 $\text{R}^{21}$ がアシル基である化合物(XXIV)は、化合物(XXIII)をA法の第4工程と同様な反応に付することにより得ることができる。

(第2工程)化合物(XXIV)をジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 等)、塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド等)の存在下、フェニルボロン酸等の $\text{B}(\text{OH})_2$ (他に $\text{B}(\text{Et})_2$ 等)基を有する、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体と反応させることにより(鈴木反応)、目的とする化合物(XXV)へと変換することができる。反応温度は、室温～ $100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温～ $80^\circ\text{C}$ 、反応時間は、5～50時間、好ましくは15～30時間である。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体が本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。また、 $\text{R}^2$ が水素でない化合物は、A法の第1工程あるいはB法の第3工程に記載のN-アルキル化反応を行うことにより得ることができる。

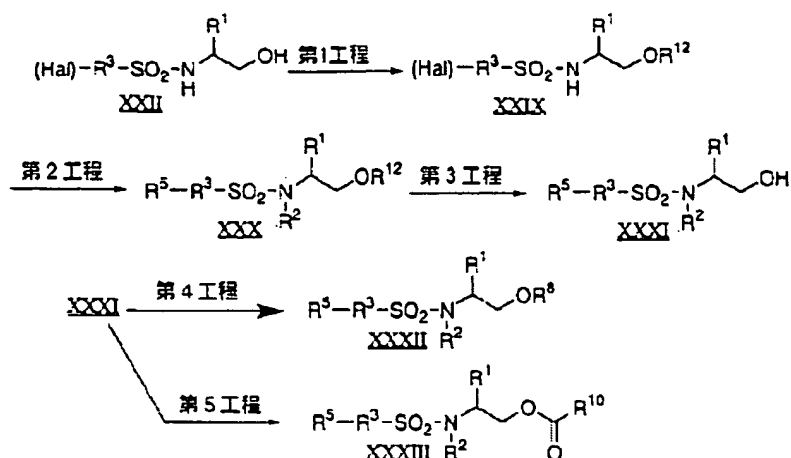
【0043】(第3工程) $\text{R}^{21}$ が4-メトキシトリチル基、トリチル基などのトリチル系の保護基である化合物(XXV)は、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等の溶媒中、 $-30^\circ\text{C}$ ～室温で、トリフルオロ酢酸とトリエチルシラン等のトリアルキルシラン(トリフルオロ酢酸、塩酸、あるいは酢酸のみで処理することによっても行うことができる)を作用させることにより、化合物(XXVI)へ誘導することができる。 $\text{R}^{21}$ がアシル基である化合物(XXV)は、A法の第5工程と同様な反応に付することにより化合物(XXVII)へ誘導することができる。

(第4工程)A法の第7工程と同様に行うことができる。

(第5工程)A法の第8工程と同様に行うことができる。

【0044】(C法-2)

【化24】



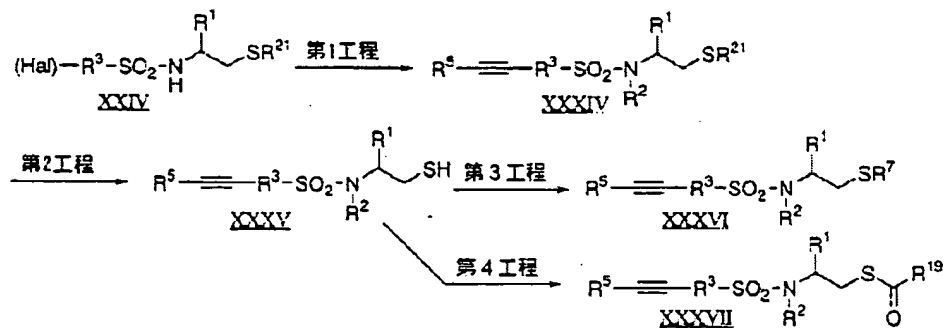
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、およびHalは前記と同意義)

【0045】化合物(XXII)は、A法あるいはB法により合成できる。化合物(XXII)から化合物(XXIX)への反応は、 $R^{12}$ が4-メトキシトリチル基、トリチル基の場合は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、 $-30^\circ\text{C}$ ～

$50^\circ\text{C}$ 、好ましくは氷冷下～室温でトリチルクロリド誘導体を作作用させることにより得ることができる。 $R^{12}$ がアシルの場合は、A法の第8工程と同様に行うことができる(第1工程)。第2～第5工程は、C法-1と同様に行うことができる。

【0046】(D法)

【化25】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{21}$ 、およびHalは前記と同意義)

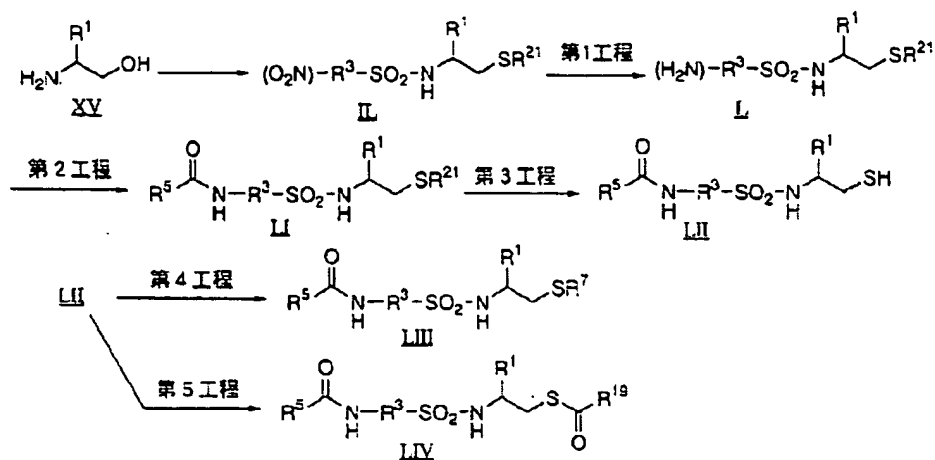
【0047】化合物(XXIV)から化合物(XXXIV)への反応は、 $R^3$ のハロゲン置換基を足がかりにしてヘック(Heck)反応(K. Sonogashira, Y. Tohd a, and N. Hagihara, Tetrahedron Lett., 4467(1975)等に記載)を用いて三重結合を導入する反応(第1工程)である。化合物(XXXIV)から化合物(XXXV)、化合物(XXXV)から化合物(XXXVI)および化合物(XXXVII)への反応は、C法の第3、4、5工程と同様に行うことができる。第1工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0048】(第1工程)化合物(XXIV)をジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 等)、2価の銅試薬(例えば、CuI等)、

有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、エチニルベンゼン等のエチニル基を有する、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体を反応させることにより(Heck反応)、目的とする化合物(XXXIV)へと変換することができる。反応温度は、室温～ $100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温～ $80^\circ\text{C}$ 、反応時間は、3～30時間、好ましくは10～20時間である。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体为本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

【0049】(E法)

【化26】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{19}$ 、および $\text{R}^{21}$ は前記と同意義)

【0050】化合物(XXXVII I)は、A-D法を用いて合成することができる。化合物(XXXVII I)から化合物(IL)への反応は、 $\text{R}^3$ のニトロ置換基をアミノ基へと還元する反応(第1工程)である。接触還元法または塩酸-鉄、塩酸-スズ、あるいはハイドロサルファイトナトリウムなどの反応条件等で行うことができる。化合物(IL)から化合物(L)への反応は、 $\text{R}^3$ のアミノ基を足がかりにしてアミド結合を形成させる反応(第2工程)である。通常用いられるアミド結合形成反応によって行うことができる。第3工程から第5工程は、A-D法同様にすることができる。

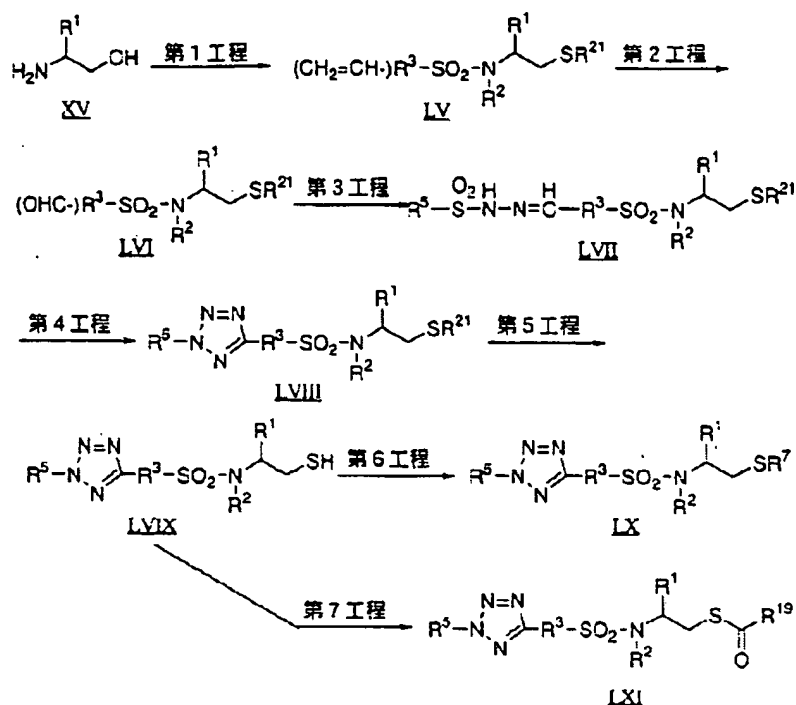
【0051】(第1工程)化合物(XXXVII I)を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、触媒(Pd-C、 $\text{PtO}_2$ 、Raney Ni等)の存在下、水素雰囲気下、常圧または加圧条件下で反応させることにより、目的とする化合物(IL)を得ることができる。反

応温度は、氷冷下 $\sim 80^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 50^\circ\text{C}$ 、反応時間は、1 $\sim 10$ 時間、好ましくは2 $\sim 5$ 時間である。

(第2工程)化合物(IL)を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、キシレン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等の溶媒中、塩基(例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム等)の存在下、ベンゾイルクロリド等の酸ハライド官能基(他に活性エステル等)を有する置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体を反応させることにより、目的とする化合物(L)へと変換することができる。反応温度は、氷冷下 $\sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 60^\circ\text{C}$ 、反応時間は、3 $\sim 30$ 時間、好ましくは10 $\sim 25$ 時間である。

【0052】(F法)

【化27】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{19}$ 、および $\text{R}^{21}$ は前記と同意義)

【0053】(第1工程) A～E法と同様に行うことができる。

(第2工程) 化合物(LV)をジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、オゾンを追加することによりオゾニドを形成させ、引き続き同じ系中に亜鉛-酢酸、トリエチルホスフェート、あるいはジメチルスルフィド等を加えることにより還元的処理を行い、目的のアルデヒド誘導体(化合物(LVI))へと変換することができる(還元的処理は接触水素添加でもよい)。反応温度は、 $-100^\circ\text{C}$ ～室温、好ましくは $-78^\circ\text{C}$ ～氷冷下、反応時間は、0.5～10時間、好ましくは1～3時間である。

(第3工程) 化合物(LVI)を、テトラヒドロフラン、エーテル等の溶媒とメタノール、エタノール等の溶媒の混合溶媒中、ベンゼンスルホニルヒドラジドを反応させることにより目的とする化合物(LVII)へと変換することができる。反応温度は、氷冷下～ $80^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温～ $50^\circ\text{C}$ 、反応時間は、3～30時間、好ましくは10～20時間である。

【0054】(第4工程) アニリン等のアミノ基を有す

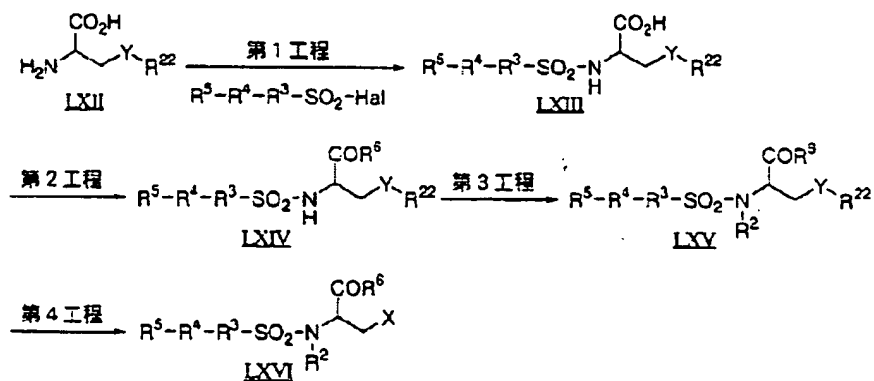
る、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体をアルコール(例えば、エタノール等)－水の混合溶媒に溶解し、系中の温度を $-20^\circ\text{C}$ ～ $10^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C}$ ～ $5^\circ\text{C}$ にて濃塩酸、および亜硝酸ナトリウム水溶液等のジアゾ化剤を加えて、ジアゾニウム塩に変換する。反応時間は5分～1時間、好ましくは10～30分である。この反応溶液を化合物(LVII)のピリジン溶液に加え、 $-30^\circ\text{C}$ ～ $50^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-15^\circ\text{C}$ ～室温で1～10時間、好ましくは2～5時間反応させることにより、目的の化合物(LVIII)へと変換させることができる。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体が本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

(第5工程)～(第7工程) A法～E法と同様に行うことができる。

【0055】(G法)

【化28】





(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{X}$ 、および  $\text{Hal}$  は前記と同意義、 $\text{Y}$ は酸素原子または硫黄原子、 $\text{R}^{22}$ は水酸基またはチオール基の保護基)

【0056】化合物(LXIII)から化合物(LXIV)への反応は、アミノ基をスルホニル化する反応(第1工程)であり、A法の第1工程、あるいはB法の第2工程と同様の方法で得ることができる。化合物(LXIV)から化合物(LXV)への反応は、 $\text{R}^2$ が置換されても良いアミンの場合は、対応するアミンと化合物(LXIV)との脱水縮合反応であり、 $\text{R}^6$ が低級アルキルオキシの場合は、対応するアルコールと化合物(LXIV)との脱水縮合反応である(第2工程)。化合物(LXV)から化合物(LXVI)への反応は、N-アルキル化反応(第3工程)であり、B法の第3工程に記載の方法を用いて行うことができる。化合物(LXVI)から化合物(LXVII)への反応は、トリチル基やアセチル基などで保護された水酸基およびチオール基の脱保護、脱保護して得られたアルコール体およびチオール体の目的物への変換反応である(第4工程)。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0057】(第1工程) A法の第1工程、あるいはB法の第2工程と同様の方法で行うことができる。なお、化合物(LXIII)については、S-トリチル-システインやO-第3ブチル-セリンなどが市販されているので、これらを用いることが出来る。

(第2工程) 化合物(LXIV)を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒中、 $-30^\circ\text{C}$ ～室温で、活性エステルへ変換する試薬(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール等のいずれかと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等のいずれかの混合物)を加えて、活性エステル体に変換する。反応系中に対応するアミンあるいはアルコールを加え(アルコールを反応させる場合は、4-ジメチルアミノピリジンに触媒量を加え

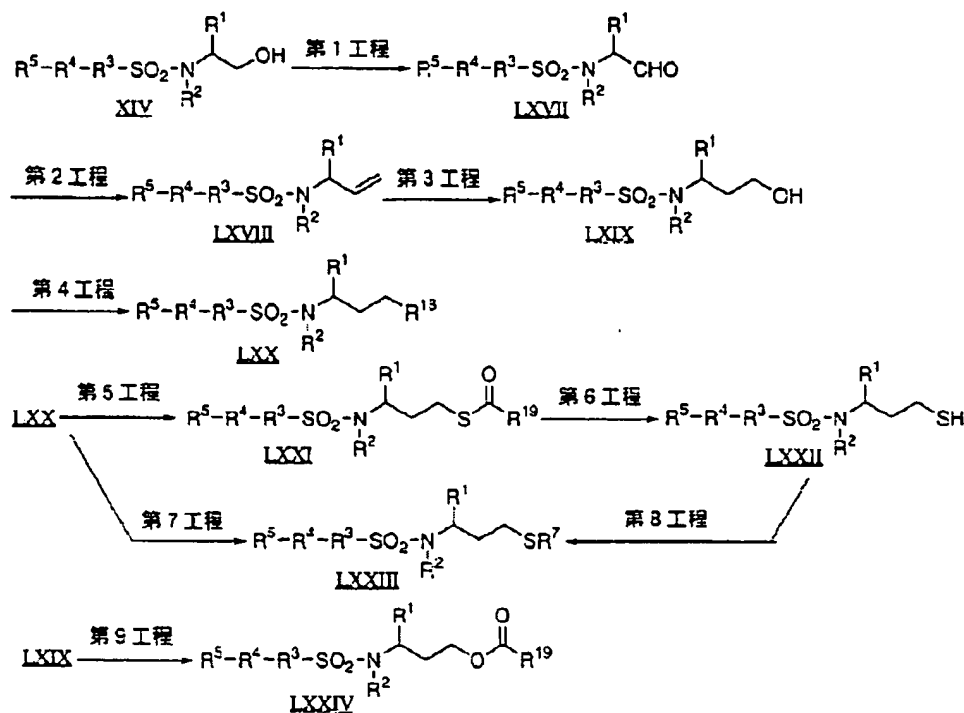
る方がよい)、 $-30^\circ\text{C}$ ～ $40^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C}$ ～室温で、1～24時間反応させることにより目的化合物を得ることができる。また、上記の活性エステルへ変換する試薬と、対応するアミン(あるいはアルコール)を一度に加えて、反応させても良い。その他の方法としては、アミド化あるいはエステル化に用いる方法として、通常知られている方法、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等の有機塩基存在下、化合物(LXIV)にクロル炭酸エチルを作用させて、混合酸無水物へ変換した後、対応するアミンあるいはアルコールを加えて反応させる方法、ジフェニルホスホリルアジドなどリン酸誘導体の縮合試薬を用いる方法(DPPA法)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)を用いて、化合物(LXIII)と対応するアミン(あるいはアルコール)を脱水縮合する方法などによっても行うことができる。また、 $\text{R}^6$ が低級アルキルオキシの場合は、ジアゾメタンなどジアゾ系の試薬を作用させる方法や、塩基(トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなど)存在下、アルキルハライドを作用させる方法でも行うことができる。

【0058】(第3工程) B法の第3工程と同様の方法で得ることができる。

(第4工程) 化合物(LXVI)において、 $\text{R}^{22}$ が4-メトキシトリチル基、トリチル基などのトリチル系の保護基である場合はC法の第3工程と同様の反応で、 $\text{R}^{22}$ がアシル基である場合は、A法の第5工程と同様の反応に付することによりアルコール体あるいはチオール体へと変換することができる。得られたアルコール体あるいはチオール体は、A法の第7～9工程に記載の方法で、化合物(LXVII)へ誘導することができる。また、詳細な説明は省略するが、C法～F法を適当に組み合わせても目的物を合成することができる。

【0059】(H法)

【化29】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>13</sup>は前記と同意義)

【0060】化合物(XIV)から化合物(LXVII)への反応は、アルコールの酸化反応である(第1工程)。化合物(LXVII)から化合物(LXVIII)への反応は、一炭素増炭反応である(第2工程)。化合物(LXVIII)から化合物(LXIX)への反応は、アルケンをアルコールに変換する反応である(第3工程)。代表例として、ジボランを用いるハイドロボレーション反応が挙げられる。第4工程～第9工程についてはA法第3工程～第8工程と同様の条件で行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0061】(第1工程)化合物(LXVII)は、化合物(XIV)にジメチルスルホキシド中、-30～50℃、好ましくは氷冷下～室温で三酸化硫黄のピリジン錯体(トリエチルアミン錯体やN、N-ジメチルホルムアミド錯体などでも良い)と有機塩基(トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなど)等を加え、0.5～3時間攪拌することにより得ることができる。また、一般的にアルコールをアルデヒドに変換する他の酸化反応、例えば、ルテニウムやクロムなどを用いる酸化反応(TPAP酸化、PCC酸化など)、高原子化ヨウ素を用いる酸化反応(Dess-Martin酸化など)等でも行うことができる。

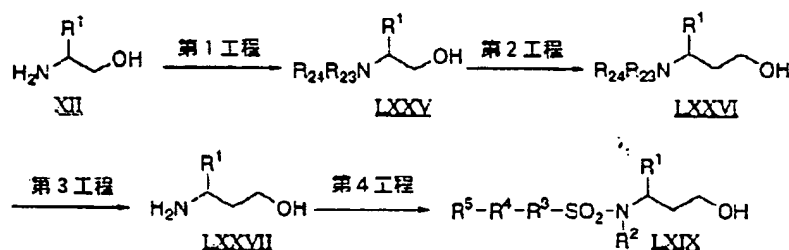
(第2工程)化合物(LXVIII)は、メチルトリフ

ェニルホスホニウム塩を水素化ナトリウムや第三ブチルアルコールのカリウム塩などの塩基で処理して得られるイリド体と、化合物(LXVII)とを、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、-78℃～50℃、好ましくは氷冷下～室温で、0.5時間～12時間攪拌することにより得ることができる。また、一般的に用いられる一炭素増炭反応、例えば、ジブロモメタン(あるいはジヨードメタン)-亜鉛-四塩化チタンを用いる方法や、Tebbe試薬(m-クロロ-メチレン-[ビス(シクロペンタジエニル)チタニウム]ジメチルアルミニウム)を用いる方法(J. Am. Chem. Soc., 100, 3611(1978))等でも行うことができる。

【0062】(第3工程)化合物(LXIX)は、化合物(LXVIII)にテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、-30～50℃、好ましくは氷冷下～室温でジボランのジメチルスルフィド錯体(テトラヒドロフラン錯体などでも良い)を加え、0.5時間～24時間攪拌した後、水酸化ナトリウム水溶液および過酸化水素水を加え、さらに0.5時間～24時間攪拌することにより得ることができる。ボラン試薬としては、9-BBN(9-ボラビシクロ[3,3,1]ノナン)等を用いることも出来る。

【0063】(I法)

【化30】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、および $\text{R}^5$ は前記と同意義、 $\text{R}^{23}$ および $\text{R}^{24}$ は水素原子、アミノ基の保護基、または一緒になってアミノ基の保護基)

【0064】化合物(XII)から化合物(LXXV)への反応は、アミノ基を保護する反応である(第1工程)。化合物(LXXV)から化合物(LXXVI)への反応は、H法の第1工程から第3工程と同様の反応で行うことができる(第2工程)。化合物(LXXVI)から化合物(LXXVII)への反応は、アミノ基の保護基を脱保護する反応である(第3工程)。化合物(LXXVII)から化合物(13)への反応は、アミノ基をスルホン化する反応である(第4工程)。化合物(LXXIX)から一般式(I)で表わせる化合物への変換は、H法の第4工程～第10工程にて行うことができるが、これとは別に、化合物(LXXVII)から、C～F法を用いることにより、一般式(I)で表わせる化合物に変換することができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0065】(第1工程)例えば、 $\text{R}^{23}$ および $\text{R}^{24}$ が一緒になってフタルイミド基である場合は、化合物(XII)に、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温～100℃で、フタル酸の無水物を加え、1～24時間攪拌することにより化合物(LXXV)を得ることができる。その他のアミノ基の保護基(ベンジルオキシカルボニル基、第3ブチルオキシカルボニル基など)の導入についてはProtective Group in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Son)等に記載の方法で行うことができる。

(第2工程)H法の第1工程から第3工程と同様な反応にて行うことができる。

(第3工程)例えば、 $\text{R}^{23}$ および $\text{R}^{24}$ が一緒になってフタルイミド基である場合は、化合物(LXXVI)に、エタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温～100℃で、ヒドラジン-水和水物を加え、1～24時間攪拌することにより化合物(LXXVII)を得ることができる。その他のアミノ基の保護基の脱保護についてはProtective Group in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley &

Son)等に記載の方法で行うことができる。

(第4工程)A法の第1工程あるいはB法の第2工程と同様の反応により行うことができる。

【0066】「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、TNF- $\alpha$ 産生抑制作用を有する。

【0067】具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜炎、歯周炎、ウイルス感染症(例えば、HIV感染症)の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、および胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。投与量は疾患の状態、投与ルート、

患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1~100mg/kg/日であり、好ましくは1~20mg/kg/日である。

【0068】以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。実施例中、以下の略号を使用する。

Me:メチル

Et:エチル

Bu:ブチル

Ph:フェニル

Bn:ベンジル

Ms:メシル

Ac:アセチル

THP:テトラヒドロピラニル

Tr:トリチル

MMTr:p-メトキシフェニルジフェニルメチル

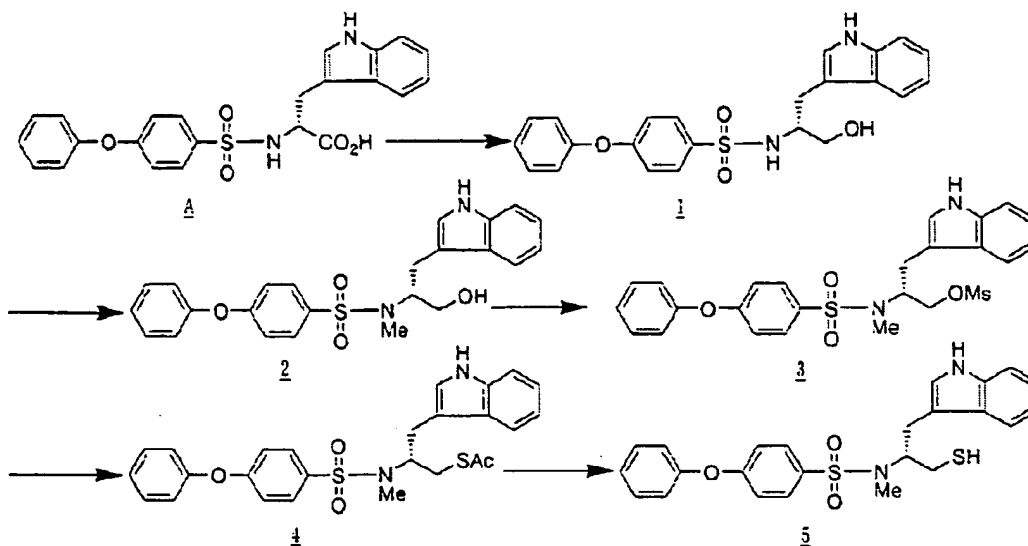
DMSO:ジメチルスルホキシド

p-TsOH:p-トルエンスルホン酸

【0069】

【実施例】実施例1~5

【化31】



#### 【0070】実施例1 化合物(1)の合成

WO97/27174に記載の方法にしたがって合成した化合物(A)(22.0g、50.0mmol)のN,N'-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、N-ヒドロキシコハク酸イミド(6.91g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(10.5g)を氷冷下にて加え、室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、有機層を2%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。次いで有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄することにより活性エステル体(18.1g、68%)を得た。活性エステル体(18.2g)が溶解したテトラヒドロフラン溶液(100ml)に、水素化ホウ素ナトリウム(2.58g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、有機層を5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。次いで有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(400g、n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=100:100:2)にて精製することにより、化合物(1)(14.1g、97%)を得た。

#### 【0071】融点:142-143℃(n-hexane-CHCl<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +30.4-(c=1.00, CHCl<sub>3</sub> 21.5℃)

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3392, 1581 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03(1H, br.s), 7.54-7.48(2H, m), 7.46-7.37(2H, m), 7.35-7.28(2H, m), 7.23(1H, m), 7.18(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.08-7.01(3H, m), 6.96(1H, d, J=2.5 Hz), 6.82-6.76(2H, m), 4.75(1H, d, J=6.5 Hz), 3.71(1H, dd, J=11.0, 4.0 Hz), 3.62(1H, dd, J=11.0, 4.5 Hz), 3.51(1H, m), 2.98(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.88(1H, dd, J=14.5, 7.5 Hz), 2.10(1H, br.s).

Anal Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 65.39; H, 5.25; N, 6.63; S, 7.59.

Found C, 65.21; H, 5.24; N, 6.68; S, 7.59.

#### 【0072】実施例2 化合物(2)の合成

化合物(1)(9.41g、22.4mmol)のN,N'-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液に、ヨードメタン(2.79ml)、炭酸カリウム(7.74g)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3

0.0 g、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)にて精製することにより、化合物(2)(8.15 g、84%)を無色油状物として得た。

【0073】 $[\alpha]_D^{25} +80.7$ -( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 25°C)  
IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3478  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.02(1H, br.s), 7.62-7.52(2H, m), 7.46-7.29(4H, m), 7.26-6.99(5H, m), 6.91-6.82(2H, m), 6.93(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 4.36(1H, m), 3.67(2H, s), 2.95(2H, m), 2.91(3H, s).

【0074】実施例3 化合物(3)の合成

化合物(2)(7.95 g、17.3 mmol)のピリジン(23 ml)溶液に、メタンスルホニルクロリド(1.70 ml、21.9 mmol)を氷冷下にて加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈した後、有機層を5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を*n*-ヘキサンとジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄することにより化合物(3)(8.91 g、95%)を無色粉末として得た。

【0074】 $[\alpha]_D^{25} +49.8$ -( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 25°C)  
IR(KBr): 3377, 1734, 1583  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.03(1H, br.s), 7.61-7.54(2H, m), 7.49(1H, br.d), 7.44-7.32(3H, m), 7.25-7.10(3H, m), 7.07-7.00(3H, m), 6.93-6.87(2H, m), 4.62(1H, m), 4.29(1H, dd,  $J=10.5$ , 7.0 Hz), 4.19(1H, dd,  $J=10.5$ , 4.0 Hz), 3.04(1H, dd,  $J=14.5$ , 9.0 Hz), 2.95(1H, dd,  $J=14.5$ , 9.0 Hz), 2.94(3H, m), 2.91(3H, s).

Anal Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : C, 58.35; H, 5.09; N, 5.44.

Found C, 58.03; H, 5.14; N, 5.37.

【0075】実施例4 化合物(4)の合成

化合物(3)(420 mg、0.816 mmol)のN,N'-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、チオ酢酸カリウム(112 mg)を加え、50°Cにて5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50 g、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=5：2)にて精製することにより、化合物(4)(277 mg、69%)を無色針状晶として得

た。

【0076】融点: 142.5-143.5°C (*n*-hexane-EtOAc)  
 $[\alpha]_D^{25} +23.1$ -( $c=1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 26°C)

IR(KBr): 3399.1689  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.99(1H, br.s), 7.59-7.51(3H, m), 7.42-7.31(3H, m), 7.23-7.10(3H, m), 7.05-6.99(3H, m), 6.89-6.83(2H, m), 4.46(1H, dddd,  $J=9.0$ , 7.5, 7.5, 5.5 Hz), 3.13(1H, dd,  $J=14.0$ , 5.5 Hz), 3.02(1H, m, 14.0, 9.0 Hz), 3.00(1H, dd,  $J=15.0$ , 7.5 Hz), 2.92(1H, dd,  $J=15.0$ , 7.5 Hz), 2.79(3H, s), 2.28(3H, s).

Anal Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 63.14; H, 5.30; N, 5.66.

Found C, 63.13; H, 5.39; N, 5.59.

【0077】実施例5 化合物(5)の合成

化合物(4)(420 mg、0.816 mmol)のメタノール(10 ml)溶液に、炭酸カリウム(50 mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈した。有機層を2% HCl溶液にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25 g、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)にて精製することにより、化合物(5)(248 mg、87%)を無色粉末として得た。

【0078】 $[\alpha]_D^{25} +52.9$ -( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 21.5°C)

IR(KBr): 3478, 1584  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.99(1H, br.s), 7.62-7.54(3H, m), 7.44-7.30(3H, m), 7.24-7.09(3H, m), 7.06-7.00(2H, m), 6.97(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.92-6.84(2H, m), 4.37(1H, m), 3.06(1H, dd,  $J=15.0$ , 8.5 Hz), 2.91(1H, d,  $J=15.0$ , 6.5 Hz), 2.83(3H, s), 2.73-2.58(2H, m), 1.38(1H, dd,  $J=8.5$ , 7.5 Hz).

Anal Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.45; H, 5.46; N, 6.07.

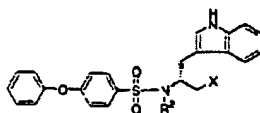
Found C, 62.22; H, 5.26; N, 6.04.

【0079】実施例6~117

上記の方法と同様にして化合物6~117を合成した。物性値を表1~表19に示した。

【0080】

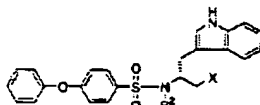
【表1】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
6	H	SAc	8.05(1H, br.s), 7.66-7.60(2H, m), 7.49-7.32(4H, m), 7.24-7.16(2H, m), 7.12-7.02(3H, m), 6.90-6.84(2H, m), 4.82(1H, d, J=6.6 Hz), 3.67(1H, m), 3.10-2.94(4H, m), 2.25(3H, s).
7	H	SH	8.02(1H, br.s), 7.62-7.54(2H, m), 7.48-7.30(4H, m), 7.28-7.14(2H, m), 7.12-7.00(3H, m), 6.98-6.78(2H, m), 4.77(1H, d, J=7.0 Hz), 3.65(1H, m), 3.03(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.98(1H, dd, J=14.5, 7.0 Hz), 2.74(1H, ddd, J=14.0, 9.0, 5.5 Hz), 2.65(1H, ddd, J=14.0, 9.0, 7.0 Hz), 1.36(3H, t, J=9.0 Hz).
8	H	SCOD <sub>2</sub>	8.06(1H, br.s), 7.70-7.58(2H, m), 7.52-7.30(4H, m), 7.30-6.98(6H, m), 6.94-6.80(2H, m), 4.83(1H, d, J=6.3 Hz), 3.67(1H, m), 3.14-2.84(4H, m), 2.53(2H, q, J=7.5 Hz), 1.15(3H, t, J=7.5 Hz).
9	H	OH	(CDCl <sub>3</sub> :CD <sub>3</sub> OD=10:1) 8.28-8.20(2H, m), 8.04-7.98(2H, m), 7.68-7.54(3H, m), 7.28(1H, m), 7.10(1H, m), 6.96-6.86(3H, m), 3.63-3.48(3H, m), 3.01(1H, dd, J=14.5, 6.0 Hz), 2.80(1H, dd, J=14.5, 8.5 Hz).
10	H	SCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8.04(1H, br.s), 7.66-7.60(2H, m), 7.45(1H, d, J=8.0 Hz), 7.44-7.36(2H, m), 7.34(1H, d, J=8.0 Hz), 7.24-7.16(2H, m), 7.09(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.07-7.03(2H, m), 7.01(1H, d, J=2.5 Hz), 6.89-6.83(2H, m), 4.83(1H, d, J=6.5 Hz), 3.66(1H, m), 3.03(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 3.05-2.98(2H, m), 2.99(1H, dd, J=14.0, 5.5 Hz), 2.49(2H, t, J=7.5 Hz), 1.73-1.60(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.5 Hz).
11	H	SCOOEt	8.07(1H, br.s), 7.70-7.60(2H, m), 7.49(1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.30(3H, m), 7.26-6.99(6H, m), 6.92-6.82(2H, m), 4.96(1H, d, J=6.5 Hz), 4.25(2H, q, J=7.0 Hz), 3.71(1H, m), 3.09(2H, t, J=6.5 Hz), 2.99(1H, dd, J=6.5 Hz), 1.23(3H, t, J=7.0 Hz).
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-THP	SAc	8.01(1H, br.s), 7.66-7.63(2H, m), 7.59(1H, m), 7.42-7.32(3H, m), 7.23-7.09(4H, m), 7.15-6.98(2H, m), 6.92-6.86(2H, m), 4.55(1H, m), 4.23(1H, m), 3.80(1H, m), 3.71(1H, m), 3.48(1H, m), 3.44-3.22(4H, m), 3.10-2.96(3H, m), 2.25(3H, s), 2.00-1.64(4H, m), 1.64-1.46(4H, m).
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	SAc	8.08(1H, br.s), 7.72-7.62(2H, m), 7.52(1H, d, J=8.0 Hz), 7.43-7.29(3H, m), 7.15-6.95(5H, m), 6.95-6.83(2H, m), 4.16(1H, m), 3.64(2H, t, J=6.5 Hz), 3.50-3.13(3H, m), 3.12-2.94(3H, m), 2.25(3H, s), 1.85-1.72(2H, m).

【0081】

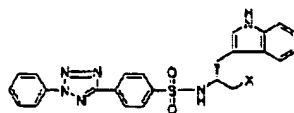
【表2】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-THP	SAc	8.01(1H, br.s), 7.70-7.62(2H, m), 7.58(1H, d, J=7.5 Hz), 7.42-7.30(3H, m), 7.24-7.16(2H, m), 7.15-6.99(2H, m), 7.12(1H, J=8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.08(1H, d, J=2.0 Hz), 6.94-6.86(2H, m), 4.55(1H, m), 4.19(1H, m), 3.85(1H, m), 3.71(1H, m), 3.48(1H, m), 3.39-3.11(4H, m), 3.11-2.96(4H, m), 2.24(3H, s), 1.98-1.45(10H, m).
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	SAc	8.11(1H, br.s), 7.70-7.64(2H, m), 7.57(1H, d, J=7.5 Hz), 7.42-7.30(3H, m), 7.23-7.03(3H, m), 7.06(1H, d, J=2.0 Hz), 7.05-6.98(2H, m), 6.93-6.86(2H, m), 4.14(1H, m), 3.58(2H, t, J=6.5 Hz), 3.29-3.07(5H, m), 2.24(3H, s), 1.90-1.56(3H, m), 1.48(1H, m).
16	H	CH <sub>2</sub> OH	8.01(1H, br.s), 7.65(2H, br.d), 7.46-7.36(2H, dlike), 7.25-7.26(2H, m), 7.21(1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.16(1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.10-7.00(3H, m), 6.93-6.82(3H, m), 4.97(1H, br.s), 3.51(1H, m), 3.73(1H, br.s), 3.61(1H, m), 2.93(2H, d, J=6.0 Hz), 2.16(1H, br.s, -OH), 1.95(1H, m), 1.54(1H, m).

【0082】

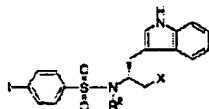
【表3】



化合物 No.	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
17	SAc	6.25-9.21(2H, m), 8.17-8.12(2H, m), 8.02(1H, br.s), 7.78-7.73(2H, m), 7.66-7.52(3H, m), 7.42(1H, m), 7.24(1H, m), 7.07(1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz), 7.02(1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz), 6.97(1H, d, J=2.5 Hz), 4.66(1H, d, J=6.6 Hz), 3.72(1H, m), 3.15(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 3.04(1H, dd, J=14.5, 5.5 Hz), 8.04(1H, dd, J=14.5, 6.0 Hz), 2.98(1H, dd, J=14.5, 7.5 Hz), 2.29(3H, s).
18	SCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8.30-8.19(2H, m), 8.18-8.10(2H, m), 8.02(1H, br.s), 7.79-7.70(2H, m), 7.68-7.53(3H, m), 7.42(1H, m), 7.24(1H, m), 7.11-6.96(2H, m), 6.97(1H, d, J=2.0 Hz), 4.86(1H, d, J=7.0 Hz), 3.72(1H, m), 3.16(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 3.13-2.97(2H, m), 2.97(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.50(2H, t, J=7.5 Hz), 1.75-1.58(2H, m), 0.93(3H, t, J=8.0 Hz).
19	SCONHEt	8.30-8.16(4H, m), 8.10(1H, br.s), 7.94-7.82(2H, br.d), 7.70-7.48(4H, m), 7.26(1H, m), 7.18-7.04(2H, m), 6.99(1H, br.s), 5.89(1H, d, J=5.5 Hz), 5.41(1H, br.s), 3.69(1H, m), 3.42-2.89(6H, m), 1.15(3H, t, J=7.0 Hz).
20	SCOOEt	8.28-8.19(2H, m), 8.19-8.10(2H, m), 8.03(1H, br.s), 7.82-7.72(2H, m), 7.68-7.53(3H, m), 7.44(1H, m), 7.24(1H, m), 7.12-7.00(2H, m), 6.98(1H, d, J=2.6 Hz), 4.88(1H, d, J=8.5 Hz), 4.26(2H, q, J=7.0 Hz), 3.72(1H, q, br.s), 3.12-2.95(3H, m), 3.11(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 1.29(3H, t, J=7.0 Hz).
21	CH <sub>2</sub> OH	8.28-8.19(2H, m), 8.13-8.06(2H, m), 8.02(1H, br.s), 7.78-7.68(2H, m), 7.66-7.50(3H, m), 7.32(1H, m), 7.09(1H, m), 7.06-6.96(2H, m), 6.94(1H, d, J=2.0 Hz), 4.99(1H, m), 3.93(1H, m), 3.83(1H, br.s), 3.71(1H, ddd, J=14.0, 6.0, 5.0 Hz), 2.91(1H, dd, J=14.5, 6.0 Hz), 2.79(1H, dd, J=14.5, 7.0 Hz), 1.95(1H, m), 1.64(1H, m).

【0083】

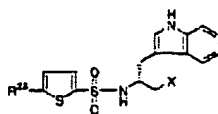
【表4】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
22	H	OH	7.99(1H, br.s), 7.50-7.43(2H, m), 7.32(1H, br.d), 7.23(1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.17-7.12(2H, m), 7.03(1H, br.t), 6.90(1H, d, J=2.0 Hz), 4.88(1H, d, J=4.0 Hz), 3.90-3.80(2H, m), 3.50(1H, m), 2.98(1H, dd, J=14.5, 5.5 Hz), 2.82(1H, dd, J=14.5, 8.5 Hz), 2.34(1H, br.s).
23	H	OMe	8.09(1H, br.s), 7.54-7.48(2H, m), 7.35(1H, d, J=8.5 Hz), 7.29-7.16(4H, m), 7.04(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.0 Hz), 6.97(1H, d, J=2.5 Hz), 5.06(1H, m), 4.32(1H, dd, J=10.5, 4.0 Hz), 4.27(1H, dd, J=10.5, 5.0 Hz), 3.08(1H, dd, J=15.0, 6.0 Hz), 3.06(3H, s), 2.89(1H, dd, J=16.0, 8.5 Hz).
24	H	STr	7.90(1H, br.s), 7.52-7.44(2H, m), 7.36-7.10(2H, m), 7.04(1H, dd, J=7.0, 7.0 Hz), 6.82(1H, br.s), 4.48(1H, d, J=6.0 Hz), 3.49(1H, m), 2.93(1H, dd, J=15.0, 6.0 Hz), 2.77(1H, dd, J=15.0, 7.0 Hz), 2.42(1H, dd, J=12.5, 5.5 Hz), 2.77(1H, dd, J=12.5, 6.5 Hz).
25	H	SH	7.97(1H, br.s), 7.53-7.46(2H, m), 7.40-7.14(3H, m), 7.05(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.0 Hz), 6.91(1H, d, J=3.0 Hz), 4.78(1H, d, J=6.6 Hz), 3.61(1H, m), 3.04(1H, dd, J=14.5, 6.0 Hz), 2.97(1H, dd, J=14.5, 8.0 Hz), 2.82-2.72(2H, m), 1.43(1H, t, J=8.0 Hz).
26	H	SMMT-	7.90(1H, br.s), 7.51-7.46(2H, m), 7.35-7.18(15H, m), 7.18-7.13(2H, m), 7.04(1H, br.s), 6.82(1H, d, J=2.5 Hz), 6.81-6.77(2H, m), 4.48(1H, d, J=7.0 Hz), 3.80(3H, s), 3.48(1H, m), 2.94(1H, dd, J=15.0, 6.0 Hz), 2.77(1H, dd, J=16.0, 7.0 Hz), 2.44(1H, dd, J=12.5, 5.5 Hz), 2.36(1H, dd, J=12.5, 6.5 Hz).
27	Me	SE	7.91(1H, br.s), 7.60-7.50(2H, m), 7.37(1H, m), 7.28-7.08(3H, m), 6.87(1H, d, J=2.6 Hz), 6.83-6.77(2H, m), 4.38(1H, m), 3.10(1H, dd, J=14.5, 7.0 Hz), 2.85(1H, dd, J=14.5, 8.0 Hz), 2.85(3H, s), 2.70(2H, dd, J=8.0, 7.0 Hz), 1.42(3H, t, J=7.0 Hz).

【0084】

【表5】

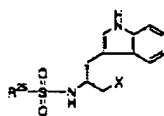


化合物 No	R <sup>28</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )ppm
44		SH	7.96(1H, brs), 7.46-6.88(1H, m), 4.85(1H, d, J=6.6), 3.86(3H, s), 3.80(1H, m), 3.08(1H, dd, J=15.0, 6.6), 3.00(1H, dd, J=15.0, 6.9), 2.78, 2.74(2H, m), 1.43(1H, t, J=9.0)
45		SAc	8.02(1H, brs), 7.56-7.42(3H, m), 7.37-7.28(2H, m), 7.18-6.30(6H, m), 4.94(1H, d, J=6.6), 3.88(3H, s), 3.81(1H, t, J=8.4), 3.09(4H, m), 2.30(3H, s)
46		SH	7.97(1H, brs), 7.77-7.41(6H, m), 7.32-7.17(2H, m), 7.10-6.98(3H, m), 4.86(1H, d, J=6.0), 3.80(1H, m), 3.17-2.78(4H, m), 1.48(1H, m)
47		SAc	8.04(1H, brs), 7.81-7.46(6H, m), 7.37(1H, d, J=1.5), 7.24(1H, m), 7.16-7.01(3H, m), 4.99(1H, d, J=6.0), 3.81(1H, q, J=6.0), 3.10(4H, m), 2.32(3H, s)
48		SH	8.17-7.98(3H, m), 7.64-7.40(3H, m), 7.3-7.12(2H, m), 7.08-6.94(4H, m), 6.00(1H, d, J=6.6), 4.41(2H, q, J=6.9), 3.77(1H, m), 3.11(1H, dd, J=14.1, 6.0), 2.96(1H, dd, J=15.2, 7.6), 2.79(2H, m), 1.42(3H, t, J=9.9)
49		SAc	8.08(2H, d, J=8.1), 7.98(1H, brs), 7.61(1H, d, J=8.7), 7.56(2H, d, J=8.1), 7.42(1H, brs), 7.26-7.01(5H, m), 4.64(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.2), 3.70-3.44(4H, m), 2.29(3H, s), 1.42(3H, t, J=7.2)
50		SH	7.97(1H, brs), 7.47-7.45(5H, m), 7.31-7.18(3H, m), 7.15-6.94(3H, m), 4.85(1H, d, J=6.9), 3.79(1H, m), 3.11(1H, dd, J=14.4, 6.6), 2.98(1H, dd, J=14.4, 7.5), 2.75(2H, m), 1.45(1H, t, J=9.0)
51		SH	8.78(1H, d, J=2.7), 8.65(1H, dd, J=4.8, 1.5), 8.05(1H, s), 7.8(1H, m), 7.45-7.15(4H, m), 7.06-6.69(4H, m), 4.91(1H, d, J=6.6), 3.79(1H, m), 3.14(1H, dd, J=14.7, 6.0), 2.96(1H, dd, J=14.7, 7.5), 2.85(2H, m), 1.49(1H, t, J=9.0)

【0088】

【表9】

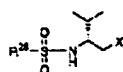




化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
52		SH	6n CDCl <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD) 7.55-7.92 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.15-7.08 (1H, m), 6.96-6.93 (3H, m), 4.47 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J=14.4, 6.3), 2.84 (1H, dd, J=14.6, 7.8), 2.74 (2H, m)
53		SAc	
54		SH	9.39 (1H, s), 8.18-8.16 (1H, m), 7.92 (1H, brs), 7.71-7.68 (1H, m), 7.39-7.28 (2H, m), 7.17-7.04 (2H, m), 6.99-6.93 (2H, m), 4.80 (1H, d, J=6.9), 4.44 (3H, s), 3.79 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=14.4, 6.3), 2.90 (1H, dd, J=15.0, 7.8), 2.75 (2H, m), 1.42 (1H, t, J=7.0)
55		SAc	8.40 (1H, s), 8.17-8.01 (2H, m), 7.76-7.70 (1H, m), 7.42-7.36 (2H, m), 7.24-6.95 (4H, m), 5.02 (1H, d, J=7.2), 4.42 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.19-2.94 (4H, m), 2.25 (3H, s)
56		SH	8.28 (1H, brs), 7.73-7.62 (2H, m), 7.52 (1H, brs), 7.37-7.26 (2H, m), 7.08-6.96 (3H, m), 6.83 (1H, brs), 4.95 (1H, d, J=6.6), 3.99 (3H, s), 3.63 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=16.0, 6.4), 2.92 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J=14.7, 9.6), 1.53 (1H, t, J=7.0)
57		STr	8.14 (1H, brs), 7.71-7.55 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.40-7.14 (17H, m), 7.12-6.97 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4), 4.63 (1H, d, J=7.2), 3.93 (3H, s), 3.45 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=14.7, 4.5), 2.67 (1H, dd, J=14.7, 6.4), 2.56 (2H, m)
58		SAc	8.35 (1H, brs), 7.75-7.65 (3H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 7.09-7.03 (2H, m), 7.02-6.97 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=2.1), 5.16 (1H, d, J=6.6), 4.03 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.27 (1H, dd, J=14.1, 5.7), 3.16 (1H, dd, J=14.1, 6.3), 3.03 (1H, dd, J=15.0, 5.1), 2.80 (1H, dd, J=14.7, 9.7), 2.38 (3H, m)
59		SCOO Et	8.19 (1H, brs), 7.79-7.71 (2H, m), 7.69-7.67 (1H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.10-7.03 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=2.4), 4.93 (1H, d, J=6.6), 4.26 (2H, q, J=8.3), 4.04 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=14.1, 5.4), 3.09 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=14.7, 8.7), 1.30 (3H, t, J=7.2)

【0089】

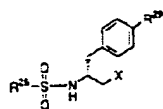
【表10】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
60		SAc	7.88-7.75(2H, m), 7.43-7.35(2H, m), 7.21(1H, m), 7.13-6.99(4H, m), 4.71(1H, d, J=8.0 Hz), 3.28(1H, m), 2.96(1H, dd, J=14.0, 5.0 Hz), 2.85(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 2.24(3H, s), 1.59(1H, m), 0.90(3H, d, J=7.0 Hz), 0.59(3H, d, J=7.0 Hz).
61		SCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	7.88-7.80(2H, m), 7.47-7.35(2H, m), 7.21(1H, m), 7.15-6.99(4H, m), 4.96(1H, d, J=8.5 Hz), 3.74(3H, s), 3.22(1H, m), 3.14(2H, s), 2.79(1H, dd, J=13.5, 5.6 Hz), 2.70(1H, dd, J=13.5, 6.0 Hz), 1.95(1H, m), 0.83(6H, d, J=7.0 Hz).
62		SCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	7.88-7.80(2H, m), 7.39-7.30(2H, m), 7.16(1H, m), 7.04-6.90(4H, m), 4.70(1H, br.s), 2.22(1H, d, J=16.0 Hz), 3.23(1H, d, J=16.0 Hz), 3.04(1H, m), 2.84-2.60(2H, m), 1.35(1H, m), 0.70(3H, d, J=7.0 Hz), 0.69(3H, d, J=7.0 Hz).
63		OH	7.86-7.82(2H, m), 7.45-7.37(2H, m), 7.22(1H, m), 7.09-7.01(4H, m), 4.77(1H, m), 3.66-3.54(4H, m), 3.06(1H, m), 1.60(1H, m), 0.82(3H, d, J=7.0 Hz), 0.81(3H, d, J=7.0 Hz).
64		OH	7.57(1H, d, J=3.0 Hz), 7.54-7.48(2H, m), 7.30-7.24(2H, m), 7.21(1H, d, J=3.0 Hz), 4.93(1H, d, J=7.5 Hz), 3.63(1H, dd, J=11.3, 5.5 Hz), 3.62(1H, dd, J=11.5, 4.3 Hz), 3.18(1H, m), 2.52(3H, s), 1.87(1H, m), 0.89(3H, d, J=7.0 Hz), 0.88(3H, d, J=7.0 Hz).
65		SAc	7.53(1H, d, J=3.0 Hz), 7.54-7.49(2H, m), 7.30-7.25(2H, m), 7.20(1H, d, J=3.0 Hz), 4.87(1H, d, J=7.0 Hz), 3.37(1H, m), 2.99(1H, dd, J=14.5, 8.0 Hz), 2.90(1H, dd, J=14.5, 5.0 Hz), 2.52(3H, s), 2.22(3H, s), 1.95(1H, m), 0.95(5H, d, J=7.0 Hz), 0.94(3H, d, J=7.0 Hz).

【0090】

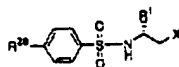
【表11】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
66		Ph	OH	7.64-7.56(2H, m), 7.57-7.50(2H, m), 7.47-7.30(7H, m), 7.19(1H, m), 7.10-6.94(4H, m), 6.93-6.86(2H, m), 4.79(1H, d, J=7.0 Hz), 3.73(1H, dd, J=11.0, 6.5 Hz), 3.63(1H, dd, J=11.0, 4.5 Hz), 3.48(1H, m), 2.37(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.72(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz).
67		Ph	SAc	7.70-7.62(2H, m), 7.39-7.32(2H, m), 7.24-7.08(3H, m), 7.04-6.88(4H, m), 4.74(1H, d, J=7.0 Hz), 3.64(1H, m), 3.06(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.99(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.55(2H, d, J=6.5 Hz).
68		O <sup>t</sup> Bu	OH	7.78-7.72(2H, m), 7.57(1H, m), 7.52-7.43(2H, m), 6.99-6.78(4H, m), 4.81(1H, m), 3.62(1H, dd, J=11.0, 4.0 Hz), 3.52(1H, dd, J=11.0, 5.0 Hz), 3.43(1H, m), 2.74(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.65(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.08(1H, br.s), 1.32(9H, s).
69		O <sup>t</sup> Bu	SAc	7.81-7.75(2H, m), 7.56(1H, m), 7.51-7.43(2H, m), 6.97-6.90(2H, m), 6.88-6.82(2H, m), 4.75(1H, d, J=7.0 Hz), 3.58(1H, m), 2.95(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.89(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.83(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.77(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 2.24(3H, s), 1.38(9H, s).
70		OH	SAc	7.78-7.70(2H, m), 7.60-7.40(3H, m), 6.90(2H, br.s, J=8.5 Hz), 6.69(2H, br.s, J=8.5 Hz), 4.79(1H, d, J=7.0 Hz), 3.57(1H, m), 2.92(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.90(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.76(2H, d, J=6.0 Hz), 2.24(3H, s).

【0091】

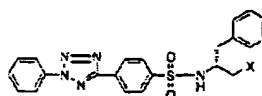
【表12】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
71	H	-CONHPh	SAc	7.76-7.67(3H, m), 7.57-7.20(22H, m), 7.11(1H, m), 4.96(1H, d, J=7.0 Hz), 3.41(1H, m), 2.76(1H, dd, J=13.0, 7.0 Hz), 2.52(1H, dd, J=13.0, 5.5 Hz).
72	H	-CONHPh	SH	8.35(1H, br.s), 7.97-7.86(2H, m), 7.70-7.51(3H, m), 7.51-7.41(2H, m), 7.38-7.27(2H, m), 7.14(1H, m), 5.83(1H, d, J=8.0 Hz), 4.10(1H, ddd, J=8.0, 5.5, 4.0 Hz), 3.24(1H, ddd, J=14.5, 7.0, 4.0 Hz), 2.28(1H, ddd, J=14.5, 11.0, 5.5 Hz), 1.41(1H, dd, J=11.0, 7.0 Hz).
73	H	-CONHPh	SCOEt	8.55(1H, br.s), 7.98-7.86(2H, m), 7.69-7.44(5H, m), 7.39-7.24(2H, m), 7.15(1H, m), 5.02(1H, d, J=6.0 Hz), 4.90(1H, dt, J=6.0, 5.5 Hz), 3.19(2H, d, J=6.5 Hz), 2.52(2H, qd, J=7.5, 1.0 Hz), 1.15(3H, t, J=7.5 Hz).
74	H	-CONHBn	OH	7.73-7.62(3H, m), 7.57-7.08(22H, m), 6.20(1H, t, J=8.0 Hz), 4.94(1H, d, J=7.0 Hz), 4.23(2H, d, J=6.0 Hz), 3.34(1H, ddd, J=7.0, 7.0, 5.5 Hz), 2.71(1H, dd, J=13.0, 7.0 Hz), 2.43(1H, dd, J=13.0, 5.5 Hz).
75	H	-CONHBn	SAc	7.92-7.82(2H, m), 7.68-7.48(3H, m), 7.40-7.15(5H, m), 6.85(1H, br.s), 5.69(1H, d, J=8.5 Hz), 4.42(1H, dd, J=15.0, 6.0 Hz), 4.37(1H, dd, J=15.0, 6.0 Hz), 4.00(1H, ddd, J=8.5, 5.5, 4.0 Hz), 3.17(1H, ddd, J=14.0, 7.5, 4.0 Hz), 2.25(1H, ddd, J=14.0, 11.0, 5.5 Hz), 1.31(1H, dd, J=11.0, 7.0 Hz).
76	H	-CONHBn	OH	7.91-7.83(2H, m), 7.58-7.47(3H, m), 7.41-7.20(5H, m), 7.03(1H, br.s), 5.89(1H, d, J=8.0 Hz), 4.45(1H, dd, J=15.0, 5.5 Hz), 4.39(1H, dd, J=15.0, 6.5 Hz), 3.92(1H, dt, J=6.0, 5.5 Hz), 3.12(2H, d, J=5.5 Hz), 2.48(2H, qd, J=7.5, 1.0 Hz), 1.23(3H, t, J=7.5 Hz).
77	I		SH	7.57-7.47(3H, m), 7.30-7.25(2H, m), 7.13-7.10(3H, m), 6.67(1H, br.s), 4.34(1H, m), 3.66(3H, s), 3.08(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.94(1H, dd, J=14.0, 8.0 Hz), 2.87(3H, s), 2.71(1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 1.46(1H, t, J=9.0 Hz).

【0092】

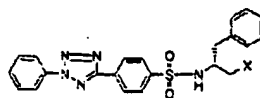
【表13】



化合物 No.	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
78	OH	8.32-8.20(1H, m), 7.97-7.77(2H, m), 7.68-7.52(3H, m), 7.19-7.13(3H, m), 7.03-6.96(3H, m), 4.53(1H, br.d), 3.75-3.45(3H, m), 2.85(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.72(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 2.03(1H, br.s).
79	OMe	8.32-8.25(2H, m), 8.25-8.20(2H, m), 7.82-7.76(2H, m), 7.65-7.52(3H, m), 7.20-7.14(3H, m), 7.03-6.96(2H, m), 4.90(1H, br.d), 4.27(1H, dd, J=10.5, 4.5 Hz), 4.24(1H, dd, J=10.5, 4.0 Hz), 3.06(3H, s), 2.92(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.78(1H, dd, J=14.0, 8.0 Hz).
80	SAc	8.34-8.28(2H, m), 8.24-8.19(2H, m), 7.69-7.52(2H, m), 7.65-7.51(3H, m), 7.24-7.18(3H, m), 7.10-7.04(2H, m), 4.68(1H, d, J=7.0 Hz), 3.68(1H, m), 3.02(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.95(1H, dd, J=14.0, 5.5 Hz), 2.87(2H, d, J=7 Hz), 2.27(3H, s).
81	SH	8.33-8.26(2H, m), 8.24-7.94(2H, m), 7.56-7.79(2H, m), 7.65-7.51(2H, m), 7.21-7.14(2H, m), 7.04-6.96(2H, m), 4.83(1H, d, J=7.0 Hz), 3.66(1H, m), 2.91-2.60(4H, m), 1.35(1H, t, J=9.0 Hz).
82	SCOEt	8.32-7.15(14H, Aromatic H), 4.96(1H, d, J=7.5 Hz), 3.66(1H, m), 2.99(2H, d of ABq, J=14.5 and 5.0 Hz, 14.5 and 7.0 Hz), 2.87(1H, dd, J=6.5 Hz), 2.51(2H, q, J=7.5 Hz), 1.14(3H, t, J=7.5 Hz).
83	SCOPh	8.23-7.15(19H, Aromatic H), 5.04(1H, d, J=7.0 Hz), 3.76(1H, m), 3.12(2H, d of ABq, J=14.5 and 5.0 Hz, 14.5 and 8.0 Hz), 3.02(2H, d of ABq, J=14.5 and 5.0 Hz, 14.5 and 8.0 Hz).
84		8.22-8.98(17H, Aromatic H), 5.05(1H, d, J=7.0 Hz), 3.76(1H, m), 3.20-2.93(4H, m).

【0093】

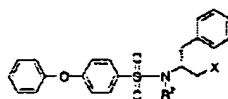
【表14】



化合物 No.	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
85	SMe	8.32-7.01(14H, Aromatic H), 4.83(1H, d, J=7.0 Hz), 3.62(1H, m), 2.92(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.81(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.69(1H, dd, J=14.0, 8.0 Hz), 2.60(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.03(3H, s).
86	SPh	8.32-6.93(19H, Aromatic H), 4.74(1H, d, J=7.0 Hz), 3.53(1H, m), 3.22(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 3.07(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.91(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.77(1H, dd, J=14.0, 8.0 Hz).
87	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COMe	8.30-7.00(15H, Aromatic H), 5.08(1H, d, J=7.0 Hz), 3.65(1H, m), 3.22(2H, s), 2.84(2H, d of ABq, J=14.0 and 7.5 Hz, 14.0 and 6.0 Hz), 2.70(2H, d, J=5.5 Hz), 2.26(3H, s).
88		8.34-7.12(14H, Aromatic H), 4.82(2H, m), 3.72(1H, m), 2.55(2H, br.t), 3.45-2.93(4H, m).
89	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SMc	8.30-7.00(14H, Aromatic H), 4.92(2H, m), 3.63(1H, m), 2.96-2.62(8H, m), 2.11(2H, s).
90		9.07, 8.68, 8.07, 7.11(4H, pyridine moiety H), 8.23-7.10(14H, Aromatic H), 4.93(1H, m), 3.80(1H, m), 3.21(2H, d of ABq, J=14.5 and 5.5 Hz, 14.5 and 7.0 Hz), 2.97(2H, d, J=6.5 Hz).

【0094】

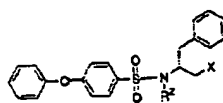
【表15】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
91	H	OH	7.64-7.32(2H, m), 7.46-7.38(2H, m), 7.27-7.16(3H, m), 7.13-7.04(3H, m), 7.04-6.97(2H, m), 6.95-6.83(2H, m), 4.80(1H, m), 3.67(1H, dd, J=11.0, 4.0 Hz), 3.57(1H, dd, J=11.0, 5.0 Hz), 3.45(1H, m), 2.82(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.70(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz).
92	H	SAc	7.70-7.62(2H, m), 7.47-7.36(2H, m), 7.20-7.18(3H, m), 7.11-7.02(2H, m), 6.99-6.90(2H, m), 4.61(1H, d, J=7.0 Hz), 3.60(1H, m), 3.00(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.94(1H, dd, J=14.5, 5.5 Hz), 2.84(2H, d, J=6.5 Hz), 2.29(3H, s).
93	H	SH	7.67-7.60(2H, m), 7.46-7.38(2H, m), 7.27-7.18(4H, m), 7.10-6.99(4H, m), 6.97-6.90(2H, m), 4.74(1H, m), 3.58(1H, m), 2.84(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.76(1H, dd, J=14.0, 8.0 Hz), 2.70(1H, ddd, J=14.0, 9.0, 5.5 Hz), 2.81(1H, ddd, J=14.0, 9.0, 4.0 Hz), 1.33(1H, t, J=9.0 Hz).
94	H	SCOE <sub>t</sub>	7.09-7.64(2H, m), 7.45-7.38(2H, m), 7.23-7.15(4H, m), 7.10-7.04(4H, m), 6.88-6.82(2H, m), 4.75(1H, d, J=7.0 Hz), 3.50(1H, m), 2.99(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.94(1H, dd, J=14.0, 5.5 Hz), 2.81-2.79(2H, m), 2.54(2H, s, J=7.5 Hz), 1.15(3H, t, J=7.5 Hz).
95	H	SCO- <i>n</i> -Bu	7.69-7.64(2H, m), 7.45-7.38(2H, m), 7.23-7.18(4H, m), 7.09-7.02(4H, m), 6.97-6.92(2H, m), 4.74(1H, d, J=7.0 Hz), 3.59(1H, m), 3.00(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.93(1H, dd, J=14.0, 5.5 Hz), 2.84(2H, d, J=7.0 Hz), 2.51(2H, t, J=8.0 Hz), 1.67-1.56(2H, m), 1.40-1.28(2H, m), 0.81(3H, s, J=7.5 Hz).
96	H	SCOCH <sub>2</sub> OB <sub>n</sub>	7.67-7.62(2H, m), 7.43-7.29(2H, m), 7.23-7.17(4H, m), 7.08-7.01(4H, m), 6.86-6.88(2H, m), 4.67(1H, d, J=7.0 Hz), 4.63(2H, s), 4.11(2H, s), 3.64(1H, m), 3.05(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.89(1H, dd, J=14.0, 5.5 Hz), 2.84(2H, d, J=7.0 Hz).
97	H	SCOCH <sub>2</sub> OH	7.68-7.61(2H, m), 7.46-7.38(2H, m), 7.23-7.18(4H, m), 7.10-7.02(4H, m), 6.97-6.90(2H, m), 4.78(1H, br.d), 4.27(2H, s), 3.65(1H, ddt, J=6.5, 6.5, 6.0 Hz), 3.07(2H, d, J=6.0 Hz), 2.83(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.81(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz).

【0095】

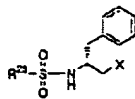
【表16】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
98	Me	OH	7.55-7.48(2H, m), 7.48-7.33(2H, m), 7.30-7.12(4H, m), 7.10-7.00(4H, m), 6.97-6.87(2H, m), 4.26(1H, m), 3.62(1H, d, J=6.0 Hz), 2.39(3H, s), 2.72(1H, dd, J=14.0, 9.0 Hz), 2.56(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.89(3H, s).
99	Me	SAc	7.55-7.45(2H, m), 7.45-7.34(2H, m), 7.32-7.00(3H, m), 6.98-6.84(2H, m), 4.36(1H, m), 3.06(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.99(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.73(3H, s), 2.30(3H, s).
100	Bn	OH	7.77-7.71(2H, m), 7.45-7.29(7H, m), 7.28-7.15(4H, m), 7.09-7.03(3H, m), 7.02-6.94(4H, m), 4.63(1H, d, J= 16.5 Hz), 4.40(1H, d, J=15.5 Hz), 4.04(1H, m), 3.51- 3.40(2H, m), 2.69(2H, d, J=7.5 Hz).
101	Bn	SAc	7.72-7.66(2H, m), 7.44-7.38(2H, m), 7.35-7.18(9H, m), 7.08-7.00(4H, m), 6.99-6.94(2H, m), 4.46(1H, d, J= 15.0 Hz), 4.35(1H, d, J=15.0 Hz), 4.06(1H, m), 3.00(1H, dd, J=14.0, 5.5 Hz), 2.94(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 2.86(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.68(1H, dd, J= 14.0, 6.5 Hz), 2.17(3H, s).

【0096】

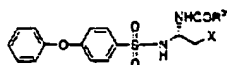
【表17】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
102		OH	7.74-7.66(2H, m), 7.54(1H, m), 7.47-7.38(2H, m), 7.24- 7.14(3H, m), 7.11-6.92(2H, m), 4.87(1H, br.s), 3.70- 3.42(3H, m), 2.80(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.59(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 2.15(1H, br.s).
103		SAc	7.77-7.72(2H, m), 7.54(1H, m), 7.48-7.40(2H, m), 7.27- 7.19(3H, m), 7.09-7.02(2H, m), 4.75(1H, d, J=7.0 Hz), 3.62(1H, m), 2.96(1H, dd, J=14.5, 7.0 Hz), 2.90(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.83(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.82(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.25(3H, s).
104		OH	7.66-7.60(2H, m), 7.59-7.50(4H, m), 7.42-7.35(3H, m), 7.24-7.18(3H, m), 7.12-6.96(2H, m), 4.82(1H, br.s), 3.67(1H, dd, J=11.0, 4.0 Hz), 3.56(1H, dd, J=11.0, 4.6 Hz), 3.48(1H, m), 2.83(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.70(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 2.35(1H, br.s).
105		SAc	7.72-7.64(2H, m), 7.62-7.50(4H, m), 7.44-7.32(3H, m), 7.29-7.20(3H, m), 7.12-7.02(2H, m), 4.78(1H, d, J=7.5 Hz), 3.61(1H, m), 2.99(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.92(1H, dd, J=14.5, 5.5 Hz), 2.85(2H, d, J=7.0 Hz), 2.28(3H, s).
106		OH	7.74-7.68(2H, m), 7.63-7.56(4H, m), 7.53-7.40(3H, m), 7.19-7.13(3H, m), 7.02-6.94(2H, m), 4.84(1H, d, J=6.0 Hz), 3.70(1H, dd, J=11.0, 4.0 Hz), 3.60(1H, dd, J= 11.0, 5.0 Hz), 3.51(1H, m), 2.83(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.71(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 2.05(1H, br.s).
107		SAc	7.80-7.74(2H, m), 7.65-7.57(4H, m), 7.52-7.39(3H, m), 7.24-7.18(3H, m), 7.09-7.03(3H, m), 4.81(1H, br.s), 3.66(1H, m), 3.02(1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.97(1H, dd, J=14.5, 5.5 Hz), 2.86(2H, d, J=6.5 Hz), 2.26(3H, s).
108		OH	8.47(1H, m), 8.22(1H, dd, J=7.0, 1.0 Hz), 8.04(1H, d, J=8.5 Hz), 7.91(1H, m), 7.62-7.54(2H, m), 7.51(1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.00-6.92(3H, m), 6.94-6.76(2H, m), 5.05(1H, m), 3.64-3.38(3H, m), 2.58(1H, dd, J=14.0, 7.0 Hz), 2.59(1H, dd, J=14.0, 6.5 Hz), 2.00(1H, br.s).
109		SAc	8.49(1H, m), 8.24(1H, dd, J=7.5, 1.2 Hz), 8.04(1H, br.s), 7.91(1H, m), 7.65-7.56(2H, m), 7.52(1H, dd, J= 8.0, 7.5 Hz), 7.14-7.04(3H, m), 7.00-6.92(3H, m), 4.97(1H, d, J=7.5 Hz), 3.57(1H, m), 2.91(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 2.91-2.79(2H, m), 2.75(1H, dd, J=14.0, 7.5 Hz), 1.99(3H, s).

【0097】

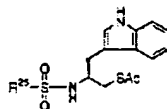
【表18】



化合物 No.	R <sup>2</sup>	X	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
110	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	SH	7.85-7.79 (2H, m), 7.66-7.38 (2H, m), 7.28-7.22 (2H, m), 7.12-7.02 (3H, m), 6.90 (1H, m), 3.93 (1H, dt, J=8.0, 5.0Hz), 3.71 (2H, t, J=5.0Hz), 3.46-3.38 (2H, m), 3.07 (1H, ddd, J=14.5, 7.5, 5.0Hz), 2.43 (1H, ddd, J=14.5, 10.0, 5.5Hz), 1.41 (1H, dd, J=10.0, 7.5Hz).
111	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	SH	7.84-7.78 (2H, m), 7.47-7.39 (2H, m), 7.28-7.21 (2H, m), 7.12-7.02 (4H, m), 5.74 (1H, brd), 3.94 (1H, ddd, J=8.0, 5.0, 5.0Hz), 3.63 (2H, t, J=5.5Hz), 3.47-3.38 (2H, qlike), 3.11 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, J=14.5, 11.0, 5.0Hz), 1.75-1.67 (2H, m), 1.36 (1H, dd, J=11.0, 7.0Hz).
112	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SAc	7.94-7.78 (2H, m), 7.46-7.59 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.10-7.02 (3H, m), 6.76 (1H, m), 5.78 (1H, d, J=6.0Hz), 3.82 (1H, ddd, J=8.0, 6.0, 5.0Hz), 3.24 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J=14.5, 5.0Hz), 3.12 (1H, dd, J=14.5, 6.0Hz), 2.30 (3H, s), 1.54-1.43 (2H, m), 1.41-1.28 (2H, m), 0.93 (3H, t, J=7.5Hz).
113	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SH	7.86-7.73 (2H, m), 7.49-7.37 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.12-7.00 (4H, m), 6.56 (1H, m), 5.62 (1H, d, J=6.5Hz), 3.90 (1H, ddd, J=8.5, 5.5, 4.0Hz), 3.23 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.17 (1H, ddd, J=14.0, 7.0, 4.0Hz), 2.27 (1H, ddd, J=14.0, 11.0, 5.5Hz), 1.55-1.20 (6H, m), 0.92 (3H, t, J=7.0Hz).
114	Ph	SAc	8.54 (1H, brs), 7.87-7.81 (2H, m), 7.50 (2H, dlike), 7.44-7.30 (4H, m), 7.23 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.10-6.98 (4H, m), 5.91 (1H, d, J=6.5Hz), 3.99 (1H, ddd, J=6.5, 6.5, 4.5Hz), 3.22 (1H, dd, J=14.5, 4.5Hz), 3.20 (1H, dd, J=14.5, 6.5Hz), 2.32 (3H, s).
115	Ph	SH	8.32 (1H, brs), 7.90-7.80 (2H, m), 7.62-7.32 (6H, m), 7.32-7.18 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.10-6.98 (3H, m), 5.76 (1H, d, J=8.0Hz), 4.06 (1H, ddd, J=8.0, 5.5, 4.0Hz), 3.27 (1H, ddd, J=14.0, 7.0, 4.0Hz), 2.27 (1H, ddd, J=14.0, 9.0, 5.5Hz), 1.44 (1H, dd, J=9.0, 7.0Hz).

【0098】

【表19】

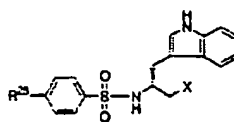


化合物 No.	R <sup>2</sup>	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(ppm)
116		8.25-8.21 (2H, m), 8.17-8.12 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66-7.52 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.07 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz), 7.02 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.5 Hz), 4.86 (1H, d, J=6.6 Hz), 3.72 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 3.04 (1H, dd, J=14.5, 5.5 Hz), 3.04 (1H, dd, J=14.5, 6.0 Hz), 2.96 (1H, dd, J=14.5, 7.5 Hz), 2.29 (3H, s).
117		8.06 (1H, brs), 7.66-7.60 (2H, m), 7.49-7.32 (4H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 7.12-7.02 (3H, m), 6.90-6.84 (2H, m), 4.82 (1H, d, J=6.6 Hz), 3.67 (1H, m), 3.10-2.94 (4H, m), 2.29 (3H, s).

【0099】上記と同様の反応により、以下の表20～  
表28に示す化合物118～化合物313を合成するこ  
とができる。

【0100】

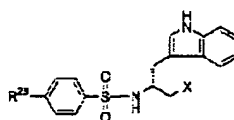
【表20】



化合物 No.	R <sup>23</sup>	X	化合物 No.	R <sup>23</sup>	X
118		SH	138		SAc
119		SH	139		SAc
120		SH	140		SAc
121		SH	141		SAc
122		SH	142		SAc
123		SH	143		SAc
124		SH	144		SAc
125		SH	145		SAc
126		SH	146		SAc
127		SH	147		SAc
128		SH	148		SAc
129		SH	149		SAc
130		SH	150		SAc
131		SH	151		SAc
132		SH	152		SAc
133		SH	153		SAc
134		SH	154		SAc
135		SH	155		SAc
136		SH	156		SAc
137		SH	157		SAc

【0101】

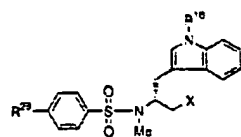
【表21】



化合物 No.	R <sup>23</sup>	X	化合物 No.	R <sup>23</sup>	X
158		SH	168		SAc
159		SH	169		SAc
160		SH	170		SAc
161		SH	171		SAc
162		SH	172		SAc
163		SH	173		SAc
164		SH	174		SAc
165		SH	175		SAc
166		SH	176		SAc
167		SH	177		SAc

【0102】

【表22】

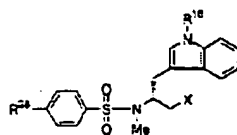


化合物 No.	R <sup>23</sup>	R <sup>14</sup>	X	化合物 No.	R <sup>23</sup>	R <sup>14</sup>	X
178		H	SH	194		H	SAc
179		H	SH	195		H	SAc
180		H	SH	196		H	SAc
181		H	SH	197		H	SAc
182		H	SH	198		H	SAc
183		Me	SH	199		Me	SAc
184		Me	SH	200		Me	SAc
185		Me	SH	201		Me	SAc
186		Me	SH	202		Me	SAc
187		Me	SH	203		Me	SAc
188		Me	SH	204		Me	SAc
189		Me	SH	205		Me	SAc
190		Me	SH	206		Me	SAc
191		Me	SH	207		Me	SAc
192		Me	SH	208		Me	SAc
193		Me	SH	209		Me	SAc

【0103】

【表23】

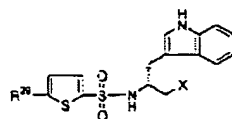




化合物 No.	R <sup>24</sup>	R <sup>15</sup>	X	化合物 No.	R <sup>24</sup>	R <sup>15</sup>	X
230		Bn	SH	246		Bn	SAc
231		Bn	SH	247		Bn	SAc
232		Bn	SH	248		Bn	SAc
233		Bn	SH	249		Bn	SAc
234		Bn	SH	250		Bn	SAc
235		Bn	SH	251		Bn	SAc
236		Bn	SH	252		Bn	SAc
237		Bn	SH	253		Bn	SAc
238		CONHEt	SH	254		CONHEt	SAc
239		CONHEt	SH	255		CONHEt	SAc
240		CONHEt	SH	256		CONHEt	SAc
241		CONHEt	SH	257		CONHEt	SAc
242		CONHEt	SH	258		CONHEt	SAc
243		CONHEt	SH	259		CONHEt	SAc
244		CONHEt	SH	260		CONHEt	SAc
245		CONHEt	SH	261		CONHEt	SAc

【0104】

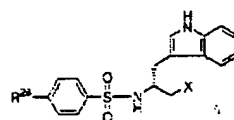
【表24】



化合物 No.	R <sup>25</sup>	X	化合物 No.	R <sup>25</sup>	X
262		SH	267		SAc
263		SH	268		SAc
264		SH	269		SAc
265		SH	270		SAc
266		SH	271		SAc

【0105】

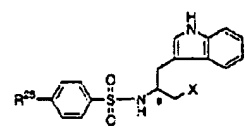
【表25】



化合物 No.	R <sup>26</sup>	X	化合物 No.	R <sup>26</sup>	X
272		SH	276		SAc
273		SH	277		SAc
274		SH	278		SAc
275		SH	279		SAc

【0106】

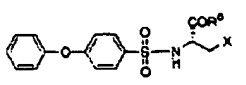
【表26】



化合物 No.	R <sup>3</sup>	*	X
280		S	SH
281		S	SH
282		S	SAc
283		S	SAc

【0107】

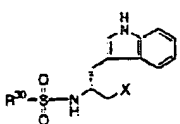
【表27】



化合物 No.	R <sup>5</sup>	X	化合物 No.	R <sup>5</sup>	X
284	OMe	SH	287	NH(n-Bu)	SAc
285	NH(n-Bu)	SH	288	NHPh	SAc
286	OMe	SAc			

【0108】

【表28】



化合物 No.	R <sup>30</sup>	X	化合物 No.	R <sup>30</sup>	X
294	PhCONH-	SH	304	PhCONH-	SAc
295	Ph-	SH	305	Ph-	SAc
296	Ph-	SH	306	Ph-	SAc
297	Ph-	SH	307	Ph-	SAc
298	Ph-	SH	308	Ph-	SAc
299	Ph-	SH	309	Ph-	SAc
300	Ph-	SH	310	Ph-	SAc
301	Br-	SH	311	Br-	SAc
302		SH	312		SAc
303		SH	313		SAc

## 【0109】試験例

ヒト単球細胞、THP-1にリボポリサッカライド(LPS)刺激を加えると、細胞培養液中にTNF- $\alpha$ が発現する。この発現するTNF- $\alpha$ 量をELISA(例: Amersham-Pharmaciaより発売されているキット。他のメーカーでも発売されている)で定量する。即ち、THP-1細胞、 $5 \times 10^6$  cells/100  $\mu$ l/Well (96well)に、各種化合物50  $\mu$ lを加え、5% CO<sub>2</sub>/95%空気中37°C、30分間保温後LPSを12.5  $\mu$ g/50  $\mu$ l加え更に3時間保温する。培養上清中に発現したTNF- $\alpha$ 量をELISAで測定し、阻害率を求める。50%阻害の化合物濃度をIC<sub>50</sub>とする。結果を表29に示した。

【0110】

【表29】

化合物 No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物 No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物 No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
4	1.2	38	1.0	73	7.9
6	0.6	46	1.2	80	6.8
7	1.6	47	1.4	82	2.8
8	0.9	48	1.2	92	2.5
11	4.8	49	0.3	94	2.8
12	4.2	60	1.4	95	2.5
13	2	61	1.5	96	2.7
15	8.3	63	1.1	97	2.7
17	0.6	65	1.0	99	2.4
18	1.7	66	3.3	101	3.4
19	8.2	68	1.4	103	4.4
20	2.4	69	2.3	105	3.8
21	7.2	60	4.6	107	2.7
25	5.2	65	4.7	109	3.7
29	0.8	67	2.5	111	6.6
33	0.9	69	1.3	117	7.5
34	2.8	70	4.9		
36	2.6	72	8.8		

## 【0111】製剤例

## 製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式(I)で表わされる化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L(低粘度ヒドロキシプロピルセルロース)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~

1mm)したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し顆粒剤を得る。  
製剤例2  
以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		100 mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチは120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチン

カプセルに充填する。  
【0112】製剤例3  
以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒

後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。  
製剤例4  
以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		150 mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

【発明の効果】本発明化合物は、急性および慢性炎症疾患に深い関わりを有する酵素であるTNF- $\alpha$ の産生抑制作用を有する。従って、本発明化合物は、慢性関節リウマチ、クローン病、重症筋無力症、全身性エリトマトーデス、喘息、I型糖尿病、乾癬などの自己免疫疾患の治療に有効である。

【0113】

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>3</sup>

A61K 31/00

識別記号

617  
619  
625  
629

F I

A61K 31/00

617  
619  
625  
629

	633		633F
	635		635
	637		637
	643		643D
31/18		31/18	
31/335		31/335	
31/40	608	31/40	608
31/41		31/41	
31/415	603	31/415	603
31/425	602	31/425	602
31/44	613	31/44	613
31/445	614	31/445	614
31/495	601	31/495	601
31/535	606	31/535	606
C07C 311/17		C07C 311/17	
311/29		311/29	
323/40		323/40	
323/49		323/49	
323/52		323/52	
323/60		323/60	
327/30		327/30	
327/34		327/34	
C07D 209/14		C07D 209/14	
209/30		209/30	
401/12		401/12	
403/12		403/12	
405/12		405/12	
409/12		409/12	
417/12		417/12	